

beta-AMINOHYDROXAMIC ACID DERIVATIVE AND USE THEREOF

Publication number: JP2004143053

Publication date: 2004-05-20

Inventor: TAKAYAMA WATARU; SHIRASAKI HITOHISA; INOUE ATSUSHI

Applicant: SENJU PHARMA CO

Classification:

- **international:** A61K31/165; A61K31/17; A61K31/18; A61K31/275; A61K31/401; A61K31/426; A61K31/47; A61K31/5375; A61P31/04; A61P43/00; C07C259/06; C07C259/10; C07C275/16; C07C275/28; C07C275/30; C07C275/54; C07C311/13; C07C311/19; C07C311/58; C07D207/16; C07D215/06; C07D277/46; C07D295/08; C07B53/00; A61K31/165; A61K31/17; A61K31/18; A61K31/275; A61K31/401; A61K31/426; A61K31/47; A61K31/5375; A61P31/00; A61P43/00; C07C259/00; C07C275/00; C07C311/00; C07D207/00; C07D215/00; C07D277/00; C07D295/00; C07B53/00; (IPC1-7): C07B53/00; C07C259/06; A61K31/165; A61K31/17; A61K31/18; A61K31/275; A61K31/401; A61K31/426; A61K31/47; A61K31/5375; A61P31/04; A61P43/00; C07C259/10; C07C275/16; C07C275/28; C07C275/30; C07C275/54; C07C311/13; C07C311/19; C07C311/58; C07D207/16; C07D215/06; C07D277/46; C07D295/08; C07M7/00

- **europen:**

Application number: JP20020307534 20021022

Priority number(s): JP20020307534 20021022

[Report a data error here](#)

Abstract of JP2004143053

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a [beta]-aminohydroxamic acid derivative having strong inhibitory actions on peptide deformylases and antimicrobial actions.

SOLUTION: A peptide deformylase inhibitor and an antimicrobial agent comprise a compound represented by formula (I) [wherein, R₁ denotes a 1-5C alkyl group; R₂ denotes an aromatic hydrocarbon group or a heterocyclic group; G denotes a carbonyl group or a sulfonyl group; and L denotes a group represented by formula (IIa) (wherein, G₂ denotes a carbonyl group, a sulfonyl group or a chemical bond) of formula (I), formula (IIb) (wherein, n denotes 0 or an integer of 1), formula (IIc) (R₃ and R₄ denote each a hydrogen or a 4-6C alkyl group or are linked to denote a 3-7C alkylene group) or formula (IId) (wherein, R₅ and R₆ denote each a hydrogen or a 1-5C alkyl group or are linked to denote a 3-7C alkylene group)] or a salt thereof.

COPYRIGHT: (C)2004,JPO

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-143053

(P2004-143053A)

(43) 公開日 平成16年5月20日(2004.5.20)

(51) Int.Cl.⁷

C07C 259/06

A61K 31/165

A61K 31/17

A61K 31/18

A61K 31/275

F 1

C07C 259/06

A61K 31/165

A61K 31/17

A61K 31/18

A61K 31/275

テーマコード(参考)

4C031

4C033

4C069

4C086

4C206

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2002-307534 (P2002-307534)

(22) 出願日

平成14年10月22日 (2002.10.22)

(71) 出願人 000199175

千寿製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

高山 涉

兵庫県神戸市垂水区小東山本町2丁目21番1-902号

(72) 発明者 白崎 仁久

兵庫県神戸市西区南別府4丁目366番地の1-302号

(72) 発明者 井上 淳

兵庫県神戸市須磨区白川字不計1番地の6-603号

Fターム(参考) 4C031 AA01

4C033 AD13 AD16 AD17 AD20

4C069 AA16

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 β -アミノヒドロキサム酸誘導体およびその用途

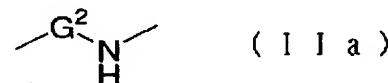
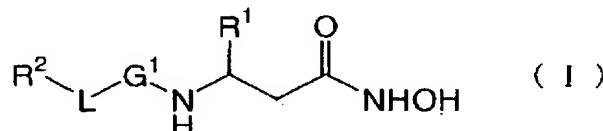
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 強力なペフチドデホルミラーゼ阻害作用および抗菌作用を有する β -アミノヒドロキサム酸誘導体を提供。

【解決手段】

式(I)

式(IIa)



10

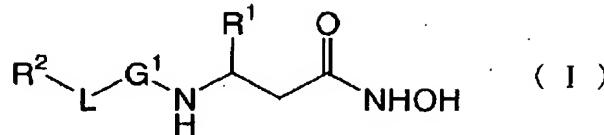
[式(I)中、R¹はC1~5のアルキル基を、R²は芳香族炭化水素基または複素環基を、G¹はカルボニル基またはスルホニル基を、Lは式(IIa)を、式(IIa)中、G²はカルボニル基、スルホニル基または化学結合を示す。]

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

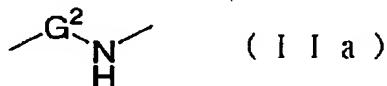
一般式 (I)

【化 1】



[式中、R¹ は炭素数 1 ~ 5 の直鎖状または分枝状のアルキル基を、R² は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、G¹ はカルボニル基またはスルホニル基を、L は式 (IIa)]

【化 2】



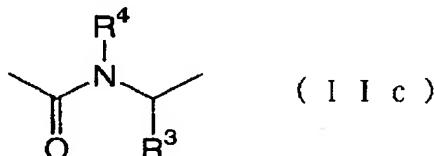
(式中、G² はカルボニル基、スルホニル基または化学結合を示す。)、式 (IIb)

【化 3】



(式中、n は 0 または 1 の整数を示す。)、式 (IIc)

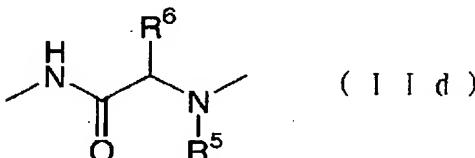
【化 4】



(式中、R³ と R⁴ は同一または異なる水素または炭素数 4 ~ 6 のアルキル基、または連結して炭素数 8 ~ 7 のアルキレン基を示す。) または

式 (IId)

【化 5】



(式中、R⁵ と R⁶ は同一または異なる水素または炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、または連結して炭素数 8 ~ 7 のアルキレン基を示す。) で表される基を示す。] で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

R² の芳香族炭化水素基が炭素数 6 ~ 10 の単環式または縮合多環式の芳香族炭化水素基、複素環基が 1 ~ 2 個の窒素原子および/または 1 個の硫黄原子を含む単環式または縮合多環式の芳香族または脂肪族複素環基である請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

10

20

30

40

50

請求項 1 に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含有する医薬。

【請求項 4】

ペフチドデホルミラーゼ阻害剤である請求項 3 記載の医薬。

【請求項 5】

抗菌剤である請求項 3 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ペフチドデホルミラーゼ阻害活性および抗菌活性を有する新規な β -アミノヒドロキサム酸誘導体およびその誘導体を有効成分とする医薬に関する。

10

【0002】

【従来の技術】

次々と出現する薬剤耐性菌に対して抗菌力を発揮するために、今までにない新たな作用機序を有する化合物が求められている。原核生物におけるタンパク質合成は、メチオニル tRNA のホルミル化から始まり、N-末にホルミル基を有するポリペフチドが最初に合成される。ペフチドデホルミラーゼ（以下、PDF と記載することもある。）は、合成されたポリペフチドから N-末のホルミル基を切断する酵素で、原核生物の生育には不可欠な酵素である。一方、ヒトなどの真核生物のタンパク質合成は、ペフチドのホルミル化-脱ホルミル化を必要としないので、PDF を有しない。このため、細菌などの原核生物にのみ存在する PDF の阻害は抗菌剤開発の魅力的なターゲットである。PDF は活性部位に鉄を有するメタロプロテアーゼであり、その不安定さや精製が困難で阻害剤を探索するための活性測定ができなかった。しかし、近年の分子生物学の進歩により PDF が単離精製され、その阻害剤（例えば、非特許文献 1 参照。）の開発が始まった。

【0003】

今までのところ報告されている PDF 阻害剤としては、天然物のアクチノニン（例えば、非特許文献 2 参照。）を始め、H-Phosphonate 誘導体（例えば、非特許文献 3 参照。）、ペフチドアルデヒド誘導体（例えば、非特許文献 4 参照。）、ピフェニル酸誘導体（例えば、非特許文献 5 参照。）、ペフチドチオール誘導体（例えば、非特許文献 6 参照。）、スルホニルヒドロキサム酸誘導体（例えば、非特許文献 7 参照。）、N-ホルミルヒドロキシルアミン誘導体（例えば、非特許文献 8 参照。）、ウレア誘導体（例えば、特許文献 1 参照。）、コハク酸誘導体（例えば、特許文献 1 参照。）、ペフチドヒドロキサム酸誘導体（例えば、特許文献 2 参照。）などが挙げられるが、未だ臨床に用いられているものはなく、研究開発の段階である。

【0004】

一方、 β -アミノヒドロキサム酸誘導体は、マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）阻害剤（例えば、特許文献 3 参照。）として、チュマー-ネクロシスファクター-アルファ（TNF- α ）阻害剤（例えば、特許文献 3 参照。）として、TNF- α 変換酵素（TAGE）阻害剤（例えば、特許文献 4 参照。）、ニュートラルエンドペフチダーゼ阻害剤（例えば、特許文献 5 参照。）として、ジペフチジルアミノペフチダーゼ阻害剤（例えば、非特許文献 9 参照。）として今まで多くの報告がされているが、PDF 阻害剤としては上述のペフチドヒドロキサム酸誘導体（例えば、特許文献 2 参照。）に述べられているだけである。

【0005】

【特許文献 1】

国際公開第 01/44178 号パンフレット

【特許文献 2】

国際公開第 02/28829 号パンフレット

【特許文献 3】

国際公開第 01/70784 号パンフレット

【特許文献 4】

20

30

40

50

米国特許第 6 3 2 6 5 1 6 号明細書

【特許文献 5】

欧洲特許出願公開第 2 6 2 0 5 8 号明細書

【0 0 0 6】

【非特許文献 1】

ラジャゴパラン・ピー・ティー・アール (Rajagopalan, P. T. R.)、外 1 名、「サ・ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (The Journal of the American Chemical Society)」、1997 年、第 119 卷、P. 12418-12419

【非特許文献 2】

チェン・ダウン・セット (Chen, Dawn Z.)、外 11 名、「バイオケミストリー (Biochemistry)」、2000 年、第 39 卷、P. 1256-1262

【非特許文献 3】

フ・ユンチン (Hu, Yun-Jin)、外 2 名、「バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters)」、1998 年、第 8 卷、P. 2479-2482

【非特許文献 4】

デュランド・ダニエル・ジェイ (Durand, Daniel J.)、外 8 名、「アーカイブ・バイオケミストリー・アンド・バイオフィジックス (Archives Biochemistry and Biophysics)」、1999 年、第 367 卷、P. 297-302

【非特許文献 5】

グリーン・バーバラ・ゴードン (Green, Barbara Gordon)、外 8 名、「アーカイブ・バイオケミストリー・アンド・バイオフィジックス (Archives Biochemistry and Biophysics)」、2000 年、第 375 卷、P. 355-358

【非特許文献 6】

ハンティントン・クリスティ・エム (Huntington, Kristi M.)、外 8 名、「バイオケミストリー (Biochemistry)」、2000 年、第 39 卷、P. 4548-4551

【非特許文献 7】

アーフェル・クリスチャン (Arfel, Christian)、外 10 名、「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)」、2000 年、第 43 卷、P. 2324-2331

【非特許文献 8】

クレメンツ・ジョン・エム (Clements, John M.)、外 14 名、「アンチミクロバール・エージェンツ・アンド・ケモセラピー (Antimicrobial Agents and Chemotherapy)」、2001 年、第 45 卷、P. 568-570

【非特許文献 9】

ブルル・ロイズ・エム (Burrelli, Louise M.)、外 5 名、「クリニカル・サイエンス (Clinical Science)」、1997 年、第 93 卷、P. 43-50

【0 0 0 7】

【発明が解決しようとする課題】

強力な PDF 阻害作用および抗菌作用を有する β -アミノヒドロキサム酸誘導体を提供することである。

【0 0 0 8】

【課題を解決するための手段】

10

20

30

40

50

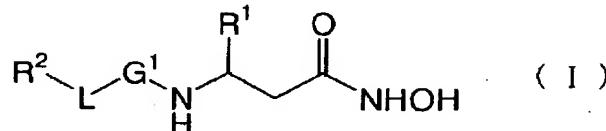
本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、強いP D F阻害作用および抗菌作用を有するβ-アミノヒドロキサム酸誘導体およびその塩を創製し、さらに研究を進めて本発明を完成した。

【0009】

すなわち、本発明は、

(1) 下記一般式(I)

【化6】



10

[式中、R¹は炭素数1～5の直鎖状または分枝状のアルキル基を、R²は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、G¹はカルボニル基またはスルホニル基を、しは式(I I a)]

【化7】



20

(式中、G²はカルボニル基、スルホニル基または化学結合を示す。)、
式(I I b)

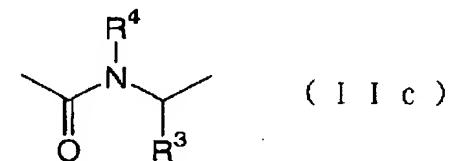
【化8】



(式中、nは0または1の整数を示す。)、

式(I I c)

【化9】

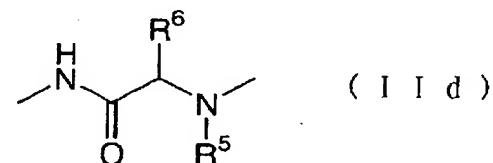


30

(式中、R³とR⁴は同一または異なって水素または炭素数4～6のアルキル基、または連結して炭素数3～7のアルキレン基を示す。)または

式(I I d)

【化10】



40

(式中、R⁵とR⁶は同一または異なって水素または炭素数1～5のアルキル基、または連結して炭素数3～7のアルキレン基を示す。)で表される基を示す。]で表される化合物またはその塩、

(2) R²の芳香族炭化水素基が炭素数6～10の単環式または縮合多環式の芳香族炭化水素基、複素環基が1～2個の窒素原子および/または1個の硫黄原子を含む単環式または

50

は縮合多環式の芳香族または脂肪族複素環基である上記(1)記載の化合物またはその塩

(3) 上記(1)に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含有する医薬、

(4) ベフチドデホルミラーゼ阻害剤である上記(3)記載の医薬、

(5) 抗菌剤である上記(3)記載の医薬に関する。

【発明の実施の形態】

【0010】

上記式(I)中、R¹で表される炭素数1～5の直鎖状または分枝状のアルキル基としては、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tertセーブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tertセーペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1,2-ジメチルブロピルが挙げられる。好みしくは直鎖アルキル基であり、特にブチルが好みしい。

【0011】

上記式(I)中、R²で表される芳香族炭化水素基としては炭素数6～10の単環式または縮合多環式の芳香族炭化水素基が好みしく、例えばフェニル、ナフチル、インデニル、アズレニルなどが挙げられる。特にフェニル、ナフチルが好みしい。また、上記芳香族炭化水素基はその合成可能な位置に1～2個の置換基を有してもよく、例えばアミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロケン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、炭素数1～5のアルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tertセーブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tertセーペンチルなど)、炭素数1～5のアルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tertセーブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシなど)、炭素数1～5のアルキルアミノ基(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tertセーブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノなど)、炭素数2～5のアシル基(例えばアセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリルなど)、炭素数2～5のアシルアミノ基(例えばアセトアミド、プロピオニルアミノ、イソプロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、パレリルアミノ、イソパレリルアミノなど)、炭素数2～5のアシルオキシ基(例えばアセトキシ、プロピオニルオキシ、イソプロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、パレリルオキシ、イソパレリルオキシなど)、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなど)、炭素数6～10の単環式または縮合多環式の芳香族炭化水素基(例えばフェニル、ナフチル、インデニル、アズレニルなど)、1～2個の窒素原子および/または1個の酸素原子を含む単環式または縮合多環式の芳香族または脂肪族複素環基(例えば1-ピロリジニル、ピペリジノ、4-モルホリノ、ピペラジニル、2-キノリルなど)が挙げられる。好みしくはアミノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、トリフルオロメチル、フェニル、シアノ、4-モルホリノ、ハロケン原子(フッ素、塩素)である。

【0012】

上記式(I)中、R²で表される複素環基としては1～2個の窒素原子および/または1個の硫黄原子を含む単環式または縮合多環式の芳香族または脂肪族複素環基が好みしく、例えば2-チアソリル、4-チアソリル、5-チアソリル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-インドリル、3-インドリル、2-ヒリジル、3-ヒリジル、4-ヒリジル、1-イミダソリル、2-イミダソリル、4-イミダソリル、5-イミダソリル、2-チエニル、3-チエニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イルなどが挙げられる。特に5-チアソリル、1-ピロリジニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イルが好みしい。また、上記複素環基はその合成可能な位置に1～2個の置換基を有してもよく、該置換基としては上記芳香族炭化水素基が有し

ていてもよい置換基と同様のものが挙げられる。好ましくはメチル、アセトアミド、メトキシカルボニルである。

【0013】

上記式(IIC)中、R³およびR⁴で表される炭素数4～6のアルキル基としては直鎖状または分枝状のアルキル基が好ましく、例えばブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1,2-ジメチルブロビル、ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルなどが挙げられる。特にイソブチルが好ましい。また、R³とR⁴が連結した炭素数3～7のアルキレン基としては直鎖状または分枝状のアルキレン基（例えばトリメチレン、メチルエチレン、テトラメチレン、1-メチルトリエチレン、2-メチルトリエチレン、1,2-ジメチルエチレン、ペンタメチレン、1-メチルテトラメチレン、2-メチルテトラメチレン、2-エチルトリメチレン、ヘキサメチレン、1-メチルペンタメチレン、2-エチルテトラメチレン、ヘptaメチレンなど）が挙げられる。好ましくは直鎖アルキレン基であり、特にトリメチレンが好ましい。

10

【0014】

上記式(IId)中、R⁵およびR⁶で表される炭素数1～5のアルキル基としては直鎖状または分枝状のアルキル基が好ましく、具体的にはメチル、エチル、ブロビル、イソブロビル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1,2-ジメチルブロビルが挙げられる。特にイソブチルが好ましい。また、R⁵とR⁶が連結した炭素数3～7のアルキレン基としては上記R³とR⁴が連結したアルキレン基と同様のものが挙げられる。好ましくは直鎖アルキレン基であり、特にトリメチレンが好ましい。

20

【0015】

本発明における一般式(I)で表される化合物の塩としては生理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、ヒリシン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばキ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、P-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リシン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

30

【0016】

本発明における一般式(I)で表される化合物には、立体異性体が存在する。本発明の化合物においては、すべての異性体およびそれらの異性体の混合物をもすべて包含するものである。

40

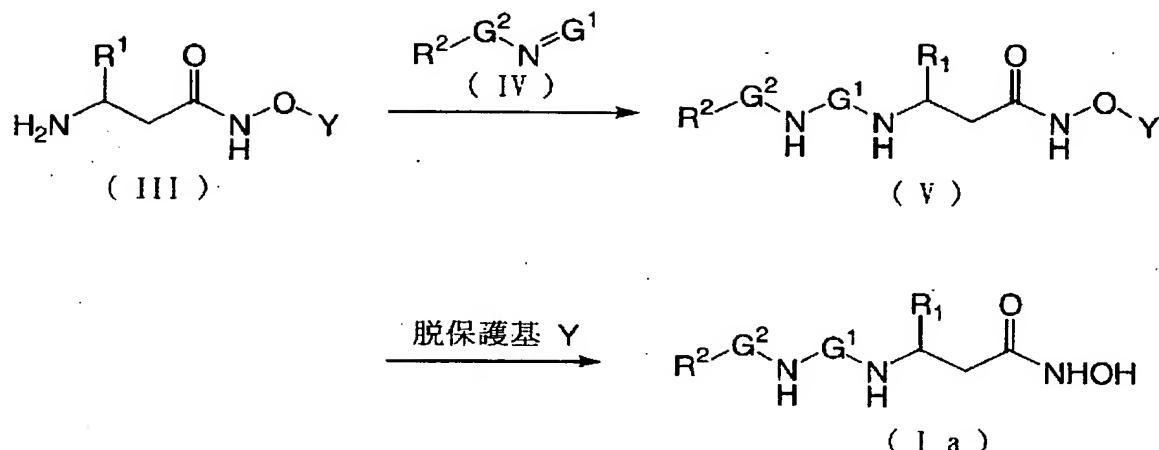
【0017】

本発明化合物の製造方法を下記に詳述する。本発明の化合物は、例えば下記一般反応式A法～D法により製造することができます。本発明化合物のうち、しか式(IId)で表される化合物は、例えば一般反応式

A法

【化11】

50



〔上記反応式中、Yは水酸基の保護基を示し、その他の各記号は前記と同意義を有する。〕により製造することができる。

【0018】

一般式(III)で表される化合物〔以下、化合物(III)と記載することもある。〕を有機溶媒に溶解し、有機塩基存在下、一般式(IV)で表される化合物を徐々に加えて反応させることにより、一般式(V)で表される化合物〔以下、化合物(V)と記載することもある。〕を製造することができる。Yで表される水酸基の保護基としては、例えばベンジル、4-ニトロベンジル、2、8、4、5、6-ペンタフルオロベンジルなどを適宜使用できる。好ましくはベンジルである。有機塩基としては、トリエチルアミン、ジイソアロピルエチルアミンなどのトリアルキルアミン、ピリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジンなどが使用できるが、トリエチルアミンまたはジイソアロピルエチルアミンが好適である。反応溶媒は、例えば無水ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒を使用できるが、無水テトラヒドロフランあるいはジクロロメタンが好適である。反応温度は、通常、冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは、約0℃～約30℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約2時間である。

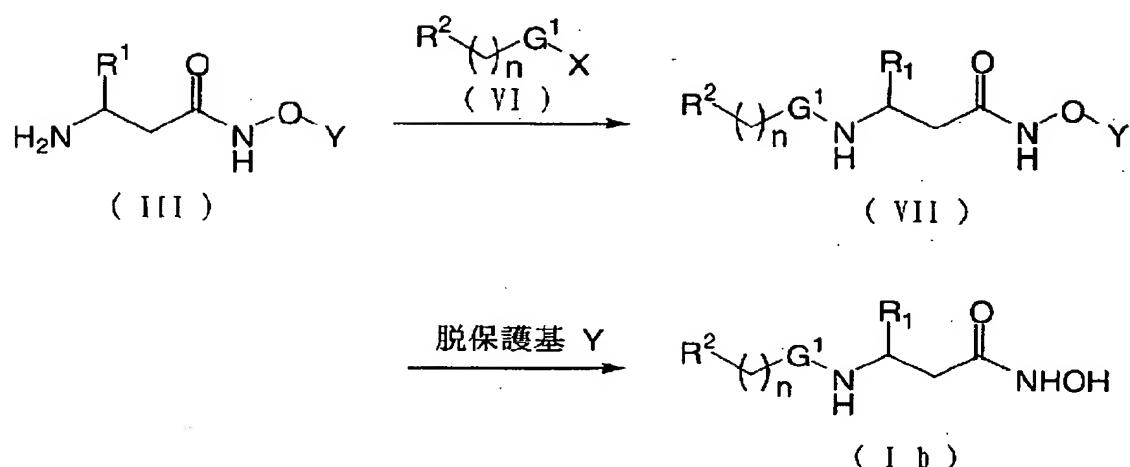
【0019】

さらに化合物(V)のYを脱保護することにより、一般式(Ia)で表される化合物を製造することができる。脱保護の方法は、還元または酸加水分解があげられる。還元は、接触還元あるいはBirch還元(Birch, A. J.; Rao, G. Subba, A. D. V. Orte, Chem., 1972, 8, 1)など公知の方法を利用できるが、接触還元が好ましい。接触還元の触媒はパラジウム-炭素、ラネニッケルおよび酸化白金などが挙げられるが、好ましくはパラジウム-炭素である。水素圧は約1気圧～約50気圧であるが、好ましくは約1気圧～約5気圧である。溶媒としては、アルコール類(メタノール、エタノールなど)、エーテル類(テトラヒドロフランなど)、有機酸類(酢酸など)およびこれらとの混合溶媒を使用できる。反応温度は通常室温から加温下の範囲である。酸加水分解の条件としては、一般に濃塩酸を使用するが、三フッ素化ホウ素のようないス酸も使用できる。反応温度は、通常室温から加温下の範囲であり、好ましくは約30℃～約100℃の範囲である。反応時間は化合物または反応条件によって異なるが、通常は薄層クロマトグラフィーによる反応追跡より、すべての原料がなくなるまでである。

【0020】

本発明化合物のうち、しが式(IIb)で表される化合物は、例えば下記一般反応式B法

【化12】



[上記反応式中、Xは八口ケン原子を示し、その他の各記号は前記と同意義を有する。]により製造することができる。

【0021】

化合物（III）を有機溶媒に溶解し、有機塩基存在下、一般式（VI）で表される化合物を徐々に加えて反応させることにより、一般式（VII）で表される化合物〔以下、化合物（VII）と記載することもある。〕を製造することができる。有機塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのトリアルキルアミン、ピリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジンなどが使用できるが、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンが好適である。反応溶媒は、例えば無水ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどの反応に悪影響をあおばらない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒を使用できるが、無水テトラヒドロフランあるいはジクロロメタンが好適である。反応温度は、通常、冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは、約0℃～約30℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約12時間である。

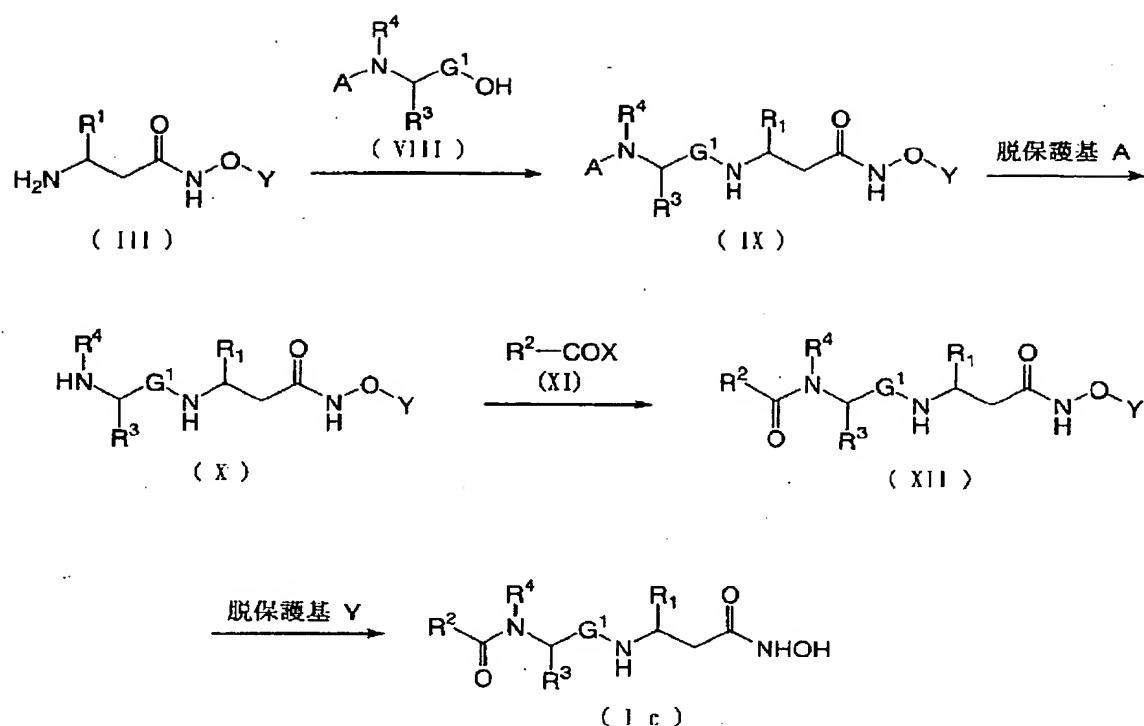
【0022】

さらに化合物（VII）のYを脱保護することにより、一般式（Ib）で表される化合物を製造することができる。脱保護は、前記A法と同様に行うことことができる。

【0028】

本発明化合物のうち、Iが式（Ic）で表される化合物は、例えば下記一般反応式C法

【化13】



〔上記反応式中、Aはアミノ基の保護基を示し、その他の各記号は前記と同意義を有する。〕により製造することができる。

【0024】

化合物(III)と一般式(VIII)で表される化合物〔以下、化合物(VIII)と記載することもある。〕またはカルボキシ基またはスルホニル基におけるその反応性誘導体またはその塩を縮合させることにより、一般式(IX)で表される化合物〔以下、化合物(IX)と記載することもある。〕を製造することができる。Aで表されるアミノ基の保護基としては、例えばセトアミノカルボニル(以下、BOCと記載することもある。)、9-フルオレニルメトキシカルボニル(FmOC)、P-メトキシカルボニルフェニルカルボニル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2,2,2-トリエトキシカルボニル、ベンゼンスルホニルなどの通常ペプチド合成の分野で用いられるものを適宜使用できる。好ましくはBOCである。化合物(VIII)のカルボキシ基またはスルホニル基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化スルホンアミド、活性化工ステルなどが挙げられる。

【0025】

酸ハロゲン化物および酸無水物としては、例えば置換されたリン酸(例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸など)、ジアルキルアリン酸、亞硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸(例えばメタンスルホン酸など)、脂肪族カルボン酸(例えば酢酸、フロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ビバル酸、ベニタン酸、イソベニタン酸、トリクロロ酢酸など)または芳香族カルボン酸(例えば安息香酸など)のような酸との混合酸無水物または対称酸無水物などが挙げられる。

【0026】

活性化アミドの好適な例としては、例えばイミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールなどが挙げられる。活性化工ステルの好適な例としては、例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチルエステル、ビニルエステル、アロカルギルエステル、P-ニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ベンタクロロフェニルエステル、メチルフェニルエス

テル、フェニルアソフェニルエステル、フェニルチオエステル、P-ニトロフェニルチオエステル、P-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、8-キノリルチオエステル、またはN、N-ジメチルヒドロキシアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ヒドリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアソールなどのN-ヒドロキシ化合物とのエステルなどが挙げられる。

【0027】

化合物(VIII)およびその反応性誘導体の好適な塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N、N-ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機塩基塩などのような塩基塩が挙げられる。これら反応性誘導体は、使用する化合物(VIII)の種類によって任意に選択することができる。

【0028】

この反応において化合物(VIII)を遊離の形またはその塩の形で使用する場合には、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N、N'-ジエチルカルボジイミド、N、N'-ジイソアロビルカルボジイミド、1-エチル-8-(8-ジメチルアミノアロビル)カルボジイミド、N、N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン、エトキシアセチレン、1-アルコキシ-1-クロロエチレン、亞リン酸トリメチル、ポリリン酸エチル、ポリリン酸イソアロビル、オキシ塩化リン、ジフェニルホスホリルアシド、塩化チオニル、塩化オキサリル、例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソアロビルなどのハロギ酸低級アルキル、トリフェニルホスフィン、2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサリウム塩、2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサリウムヒドロキシド分子内塩、1-ヒドロキシベンゾトリアソール、1-(P-クロロベンゼンスルフォニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアソール、N、N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リンなどの反応によって調製したいわゆるピルスマイヤー試薬などのような常用の縮合剤の存在下に反応を行うのが望ましい。

【0029】

縮合はアルカリ金属炭酸水素塩などの無機塩基、あるいはトリ低級アルキルアミン、ピリジン、N-低級アルキルモルホリンおよび1-ヒドロキシベンゾトリアソールなどの有機塩基の存在下に行ってもよい。1-エチル-8-(8-ジメチルアミノアロビル)カルボジイミド塩酸塩と1-ヒドロキシベンゾトリアソールの組み合わせが好適である。

【0030】

有機溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、N、N-ジメチルホルムアミドおよびテトラヒドロフランなどの慣用の溶媒あるいはそれら混合溶媒が挙げられる。好ましくは、ジクロロメタンとN、N-ジメチルホルムアミドの混合溶媒である。反応温度は、通常冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは、約20℃～約50℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約12時間である。

【0031】

次いで化合物(IX)のAを脱保護することにより化合物(X)〔以下、化合物(X)と記載することもある。〕を製造することができる。Aの脱保護化剤としてはトリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、ボロントリフルオリドなど広範囲のルイス酸またはヒドラジン、ジエチルアミン、モルホリン、テトラブチルアンモニウムフルオリド、炭酸カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウムなどが使用できるが、塩化水素酸が好ましい。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフ

ラン、ジメトキシベンゼン、アセトニトリル、酢酸エチル、アセトン、水などのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒がいずれも使用できるが、酢酸エチルが好ましい。反応温度は、通常、冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは約0℃～約30℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約8時間である。

【0082】

さらに化合物(X)を有機溶媒に溶解し、有機塩基存在下、一般式(XI)で表される化合物をゆっくり加えて反応させることにより、一般式(XII)で表される化合物[以下、化合物(XII)と記載することもある。]を製造することができる。有機塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのトリアルキルアミン、ピリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジンなどが使用できるが、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンが好適である。反応溶媒は、例えば無水ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒を使用できるが、無水テトラヒドロフランあるいはジクロロメタンが好適である。反応温度は、通常、冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは、約0℃～約30℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約12時間である。

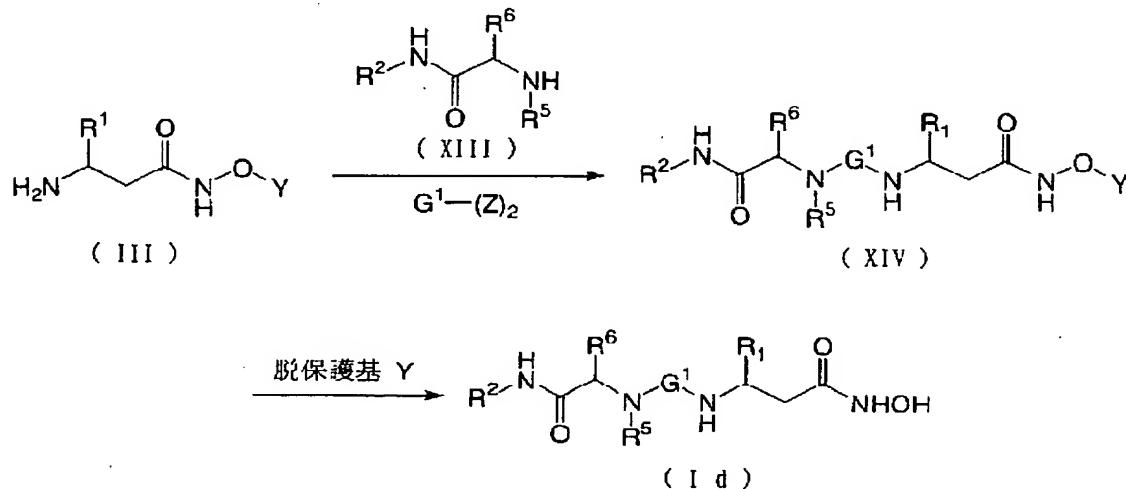
【0083】

さらに化合物(XII)のYを脱保護することにより、一般式(Ic)で表される化合物を製造することができる。脱保護は、前記A法と同様に行うことができる。

【0084】

本発明化合物のうち、しが式(IId)で表される化合物は、例えば下記一般反応式D法

【化14】



[上記反応式中、Yは塩素またはトリクロロメチルオキシを示し、その他の各記号は前記と同意義を有する。]により製造することができる。

【0085】

ホスゲン、トリホスゲンまたは塩化スルフリルを有機溶媒に溶解し、化合物(XIII)と有機塩基を有機溶媒に溶解した溶液を滴下し、約5～約10分 した後、さらに一般式(XIII)で表される化合物と有機塩基を有機溶媒に溶解した溶液を加えて反応させることにより、一般式(XIV)で表される化合物[以下、化合物(XIV)と記載することもある。]を製造することができる。有機塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのトリアルキルアミン、ピリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジンなどが使用できるが、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンが好適である。反応溶媒は、例えば無水ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒を使用できるが、無水テトラヒドロフランあるいはジクロロメタンが好適である。反応温度は、通常、冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは、約0℃～約30℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約8時間である。

10

20

30

40

50

ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどのような反応に悪影響をあらわさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒を使用できるが、無水テトラヒドロフランあるいはジクロロメタンが好適である。反応温度は、通常、冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは、約0℃～約30℃の範囲である。反応時間は約30分～約3時間の範囲であり、好ましくは約1時間である。

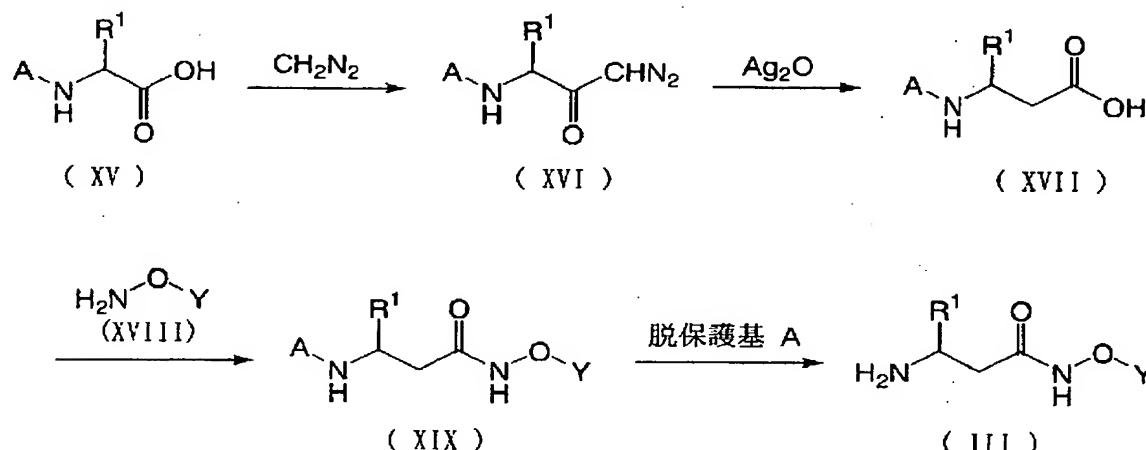
【0086】

さらに化合物(XIV)のYを脱保護することにより、一般式(I.d)で表される化合物を製造することができる。脱保護は、前記A法と同様に行なうことができる。

【0087】

上記A法～D法の出発原料である化合物(III)は、下記一般反応式

【化15】



[上記反応式中、各記号は前記と同意義を有する。]により表されるPlauchinsk^aらの方法 (Plauchinsk^a, K.; Liberek, B.; Tetrahedron 1987, 48, (15), p. 3509-3517) に準じて製造することができる。

【0088】

一般式(XV)で表される化合物を有機溶媒中、イソブチルクロロフォルメートで処理して酸塩化物にした後、ジアゾメタンと反応させることにより一般式(XVI)で表されるジアゾ化合物〔以下、化合物(XVI)と記載することもある。〕を製造することができる。有機溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、(モノメトキシエチル)エチルエーテル、ジメトキシエチルエーテル、ジエトキシエタン、2-エトキシエチルエーテルなどのような反応に悪影響をあらわさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましくは、テトラヒドロフランとジエチルエーテルの混合溶媒である。反応温度は、通常冷却下の低温の範囲であり、好ましくは約-20℃～約5℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約12時間である。化合物(XVI)は精製することなく次の反応へ使用することができる。

【0089】

次に化合物(XVI)を有機溶媒と水の混合溶媒中、チオ硫酸ナトリウム、炭酸ナトリウムおよび酸化銀(I)で処理することにより、一般式(XVII)で表される化合物〔以下、化合物(XVII)と記載することもある。〕を製造することができる。有機溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエトキシエタンなどの反応に悪影響をあらわさない慣用の溶媒あるいはそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましくはジオキサンである。反応温度は、通常室温から加温の範囲であり、好ましくは約80℃～約90℃の範囲である。反応時間は約1時間～約3時間の範囲であり、好ましくは約2時間である。

【0040】

次に化合物(XVIII)またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、有機溶媒中で一般式(XVIII)で表される化合物[以下、化合物(XVIII)と記載することもある。]と縮合させることにより一般式(XIX)で表される化合物[以下、化合物(XIX)と記載することもある。]を製造することができる。化合物(XVIII)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化カルボステルなどが挙げられる。

【0041】

酸ハロゲン化物としては酸塩化物などが挙げられ、酸無水物としては、例えば置換されたリン酸(例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸など)、ジアルキルアリル酸、亞硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸(例えばメタノスルホン酸など)、脂肪族カルボン酸(例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ビバル酸、ベンタノン酸、イソベンタノン酸、トリクロロ酢酸など)または芳香族カルボン酸(例えば安息香酸など)のような酸との混合酸無水物または対称酸無水物などが挙げられる。

10

【0042】

活性化アミドの好適な例としては、例えばイミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルビラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールなどが挙げられる。活性化カルボステルの好適な例としては、例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチルエステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、P-ニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ベンタクロロフェニルエステル、メチルフェニルエステル、フェニルアソフェニルエステル、フェニルチオエステル、P-ニトロフェニルチオエステル、P-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ビラニルエステル、ビリジルエステル、8-キノリルチオエステル、またはN、N-ジメチルヒドロキシアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシ化合物とのエステルなどが挙げられる。

20

【0043】

化合物(XVIII)およびその反応性誘導体の好適な塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ビリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N、N-ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機塩基塩などのような塩基塩が挙げられる。これら反応性誘導体は、使用する化合物(XVIII)の種類によって任意に選択することができます。

30

【0044】

この反応において、化合物(XVIII)を遊離の形またはその塩の形で使用する場合には、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N、N'-ジエチルカルボジイミド、N、N'-ジイソアプロピルカルボジイミド、1-エチル-8-(8-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N、N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)、ベンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン、エトキシアセチレン、1-アルコキシ-1-クロロエチレン、亞リン酸トリメチル、ポリリン酸エチル、ポリリン酸イソアプロピル、オキシ塩化リン、ジフェニルホスホリルアシド、塩化チオニル、塩化オキサリル、例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソアプロピルなどのハロギ酸低級アルキル、トリフェニルホスフィン、2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサソリウム塩、2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサソリウムヒドロキシド分子内塩、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-(P-クロロベンゼンスルフォニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール、N、N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リンなどの反応によって調

40

50

製したいわゆるビルスマイヤー試薬などのような常用の縮合剤の存在下に反応を行うのが望ましい。

【0045】

縮合はアルカリ金属炭酸水素塩などの無機塩基、あるいはトリ低級アルキルアミン、ピリジン、N-低級アルキルモルホリンおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの有機塩基の存在下に行ってもよい。1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの組み合わせが好適である。

【0046】

有機溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミドおよびテトラヒドロフランなどの慣用の溶媒あるいはそれら混合溶媒が挙げられる。好ましくは、ジクロロメタンとN,N-ジメチルホルムアミドの混合溶媒である。反応温度は、通常冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは、約20℃～約50℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約12時間である。

10

【0047】

さらに化合物(XIX)のAを脱保護することにより化合物(III)を製造することができる。Aの脱保護化剤としては、例えばトリフルオロ酢酸、チ酸、酢酸、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、ホロントリフルオリドなど広範囲のルイス酸またはヒドラジン、ジエチルアミン、モルホリン、テトラブチルアンモニウムフルオリド、炭酸カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウムなどが使用できるが、塩化水素酸が好ましい。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメトキシベンゼン、アセトニトリル、酢酸エチル、アセトン、水などのような反応に悪影響をあらわさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒がいずれも使用できるが、酢酸エチルが好ましい。反応温度は、通常、冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは約0℃～約30℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約8時間である。

20

【0048】

このようにして得られるβ-アミノヒドロキサム酸誘導体は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

30

【0049】

上記の一般反応式は本発明の化合物の合成方法を限定するものではなく、この分野で公知の他の方法を用いることもできる。また、ペフチド合成の手段は、液相合成法、固相合成法などのペフチド合成の常套手段を用いればよく、例えば、泉屋信夫他著、「ペフチド合成の基礎と実験」、丸善株式会社、1985年；矢島治明、榎原俊平著、「生化学実験講座1」、日本生化学会編、東京化学同人、1977年；木村俊也著、「統生化学実験講座1」、日本生化学会編、東京化学同人、1987年；鈴木信夫著、「第4版 実験化学講座 22 有機合成 IV」、日本化学会編、丸善株式会社、1992年などに記載された方法またはそれに準じた方法により製造される。

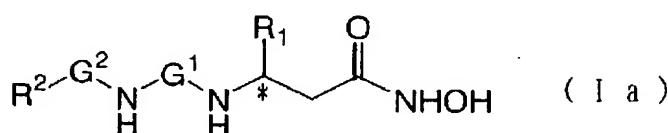
40

【0050】

後述の実施例によって得られた化合物の構造式を下記に示す。なお、化合物に立体異性体が存在する場合、*印をつけてその立体配置を示す。

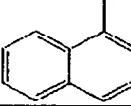
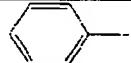
【0051】

【化16】



【0052】

【表1】

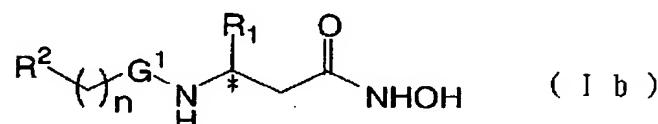
化合物番号	R ¹	R ²	G ¹	G ²	*
化合物3	n-ブチル		カルボニル	化学結合	S
化合物4	n-ブチル		カルボニル	化学結合	S
化合物5	n-ブチル		カルボニル	化学結合	S
化合物6	n-ブチル		カルボニル	カルボニル	S
化合物7	n-ブチル		カルボニル	スルホニル	S
化合物8	n-ブチル		カルボニル	スルホニル	S

10

20

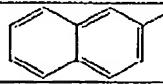
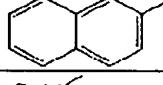
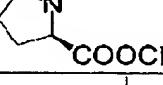
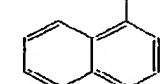
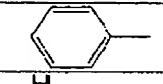
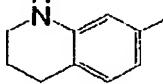
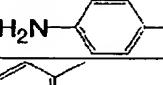
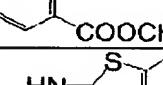
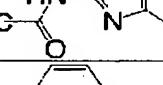
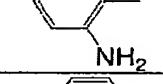
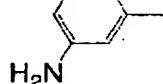
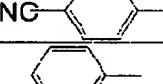
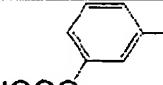
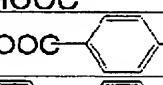
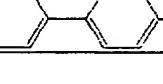
【0053】

【化17】



【0054】

【表2】

化合物番号	R ¹	R ²	G ¹	n	*
化合物1	n-ブチル		カルボニル	0	S
化合物2	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物10	n-ブチル		カルボニル	0	S
化合物17	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物18	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物19	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物20	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物21	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物22	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物23	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物24	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物25	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物26	n-ブチル		スルホニル	1	S
化合物27	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物28	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物29	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物30	n-ブチル		スルホニル	0	S

【0055】

【表3】

10

20

30

40

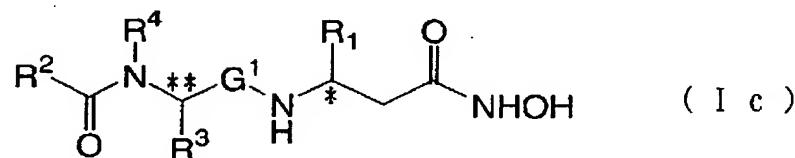
化合物番号	R ¹	R ²	G ¹	n	*
化合物31	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物32	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物33	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物34	n-ブチル		スルホニル	0	S
化合物35	n-ブチル		スルホニル	0	S

10

【0056】

20

【化18】



【0057】

30

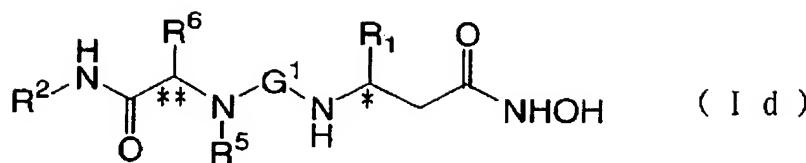
【表4】

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	G ¹	*	**
化合物13	n-ブチル		連結して —(CH ₂) ₃ —		カルボニル	S	S
化合物14	n-ブチル		連結して —(CH ₂) ₃ —		カルボニル	S	S
化合物15	n-ブチル		イソブチル	水素	カルボニル	S	S
化合物16	n-ブチル		イソブチル	水素	カルボニル	S	S

40

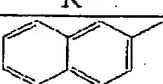
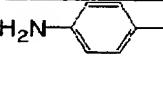
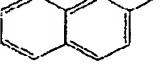
【0058】

【化19】



【0059】

【表5】

化合物番号	R ¹	R ²	R ⁵	R ⁶	G ¹	*	**
化合物9	n-ブチル		水素	イソブチル	カルボニル	S	S
化合物11	n-ブチル		連結して —(CH ₂) ₃ —		カルボニル	S	S
化合物12	n-ブチル		連結して —(CH ₂) ₃ —		カルボニル	S	S

10

20

【0060】

本発明の一般式(I)で表される化合物およびその塩(以下、本発明化合物と略称する場合がある。)は、文献未載の新規化合物であり、後記試験例に示すように優れたPDF阻害活性および抗菌活性を有するため、それらを有効成分とし、必要により後記の担体などを組み合わせることにより、PDF阻害剤および抗菌剤として有用である。

【0061】

本発明化合物を含有する医薬は、温血動物(例えばヒト、ラット、マウス、ウサギ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど)に全身的または局所的に投与される。全身的には経口投与の他、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射などの非経口法で投与される。局所的には皮膚、粘膜、鼻内、眼内などに投与される。ヒトに経口的に投与される製剤としては、例えば粉末、粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤および液剤などが挙げられる。製剤が粉末、粒、錠剤、カプセル剤などとして製造される場合、固体製剤を製造するのに好適な任意の製葉担体、例えば賦形剤(デンファン、マンニトール、アドウ糖、果糖、白糖など)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなど)、崩壊剤(デンファン、結晶セルロースなど)、結合剤(デンファン、アラビアゴムなど)などを用いることができ、コーティング剤(セラチン、白糖など)でコーティングされてもよい。また、製剤がシロップや液剤として製造される場合、例えば安定剤(エト酸ナトリウムなど)、懸濁化剤(アラビアゴム、カルメロースなど)、防腐剤(单シロップ、アドウ糖など)、芳香剤などを適宜に選択して使用することができる。非経口的に製造される製剤としては、注射剤、坐剤などが挙げられる。製剤が注射剤として製造される場合、例えば溶剤(注射用蒸留水など)、安定化剤(エト酸ナトリウムなど)、等張化剤(塩化ナトリウム、グリセリン、マンニトールなど)、pH調整剤(塩酸、クエン酸、水酸化ナトリウムなど)、懸濁化剤(メチルセルロースなど)を用いることができ、坐剤として製造される場合、例えば坐剤基剤(カカオ脂、マクロゴールなど)などを適宜に選択して使用することができる。外用製剤としては、例えば軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、点鼻剤および点眼剤などが挙げられる。これら外用製剤には本発明化合物に加えて、例えば軟膏基剤(ワセリン、ミツロウ、ラノリンなど)、溶剤(生理食塩水、精製水など)、安定剤(エト酸ナトリウム、クエン酸など)、潤滑剤(グリセリンなど)、乳化剤(ポリビニルピロリドンなど)、懸濁化剤(ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなど)、界面活性剤(ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油など)、保存剤(塩化ベ

30

40

40

50

ンサルコニウム、バラベン類、クロロブタノールなど)、緩衝剤(ホウ酸、ホウ砂、酢酸ナトリウム、クエン酸緩衝剤、リン酸緩衝剤など)、等張化剤(塩化ナトリウム、グリセリン、マンニトールなど)、pH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウムなど)など製薬学的添加剤、賦形剤、溶剤などを適宜に選択して使用することができます。

【0062】

本発明化合物の投与量は対象となる疾患、症状、投与対象、投与方法などにより異なるが、成人の感染症に使用する場合、1回あたりの投与量は、経口投与では通常約1～約1000mL、好ましくは約10～約200mLを1日1～4回である。皮膚に局部投与する場合には、通常本発明化合物を約0.01～約1.0w/w%、好ましくは約0.1～約5w/w%含有する軟膏剤を、1日1～5回塗布するのがよい。また、成人の眼感染症に局部的に使用する場合は、通常本発明化合物を約0.001～約1.0w/v%、好ましくは約0.01～約0.5w/v%含有する点眼液を、1回約20～約50μL、1日1～6回点眼するのがよい。

【0063】

本発明の製剤には、本発明の目的に反しない限り、その他の抗菌成分および/または別種の薬効成分を適宜含有させてもよい。

【0064】

【実施例】

本発明を以下の実施例、試験例および製剤例に従いながらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

【0065】

実施例1 (1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミド(化合物1)

工程1) Boc-L-ノルロイシン(5.000g, 21.61mmol)とトリエチルアミン(2.405g, 21.61mmol)をテトラヒドロフラン50mLとジエチルエーテル50mLの混合溶媒に溶解し、-18℃でしながら、イソブチルクロロフォルメート(3.246g, 23.77mmol)を滴下した。15分間した後、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液(約2.7g, 64.22mmol)を滴下した。反応混合物を-15℃で1時間した後、5℃でさらに終夜した。溶媒を減圧留去して、原液の1/3になるまで濃縮し、そこにジエチルエーテル100mLを加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を室温下で減圧留去して、黄色油状物のジアゾ化合物(5.510g, 99.8%)を得た。

【0066】

工程2) 酸化銀(I)(1.996g, 8.61mmol)、チオ硫酸ナトリウム(1.362g, 8.61mmol)と炭酸ナトリウム(1.027g, 9.69mmol)を水10mLに溶解し、81～85℃でしながら、上記の工程1)で得られたジアゾ化合物(5.510g, 21.58mmol)のジオキサン溶液50mLを滴下した。この温度で1～5時間した後、酸化銀(I)(3.000g, 12.95mmol)を3回(1gずつ)に分けて加えた。窒素ガスの放出が止まった後、反応混合物を冷却し、水50mLを加え、不溶物を去した。液をジエチルエーテルで洗浄し、水層を0.1N-塩酸で酸性にした。沈澱物を取り、水とヘキサンで洗浄後、乾燥して(38)-3-七ヒドロ-2-トキシカルボニルアミノヘプタン酸(4.880g, 92.0%)を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.87-0.92(3H, m), 1.27-1.38(4H, m), 1.44(9H, s), 1.50-1.54(2H, m), 2.56(2H, m), 3.89(1H, m), 4.91(1H, m).

【0067】

工程3) (3S)-3-七ヒドロ-2-トキシカルボニルアミノヘプタン酸(4.500

9. 18. 34 mmol) をジクロロメタン 150 mL に溶解し、氷冷下、0-ペンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (8.782 g, 55.02 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.478 g, 18.34 mmol) および N-メチルモルホリン (9.725 g, 91.70 mmol) を加えて し、最後に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノブロビル)カルボジイミド塩酸塩 (4.663 g, 28.84 mmol) を加えて、室温で終夜 した。反応終了後、反応液にジクロロメタン 50 mL と水 50 mL を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。無機物を去した後、溶媒を減圧留去して、(1S)-(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)カルバミド酸 (tertセチル)エステル (6.056 g, 94.2%) を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.21-1.36 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.49-1.51 (2H, m), 2.38 (2H, m), 3.77 (1H, m), 4.69 (2H, s), 4.90 (1H, m), 5.40 (1H, m), 7.36-7.38 (5H, m).

【0068】

工程4) (1S)-(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)カルバミド酸 (tertセチル)エステル (6.000 g, 17.12 mmol) を酢酸エチル 10 mL に溶解し、氷冷下で 4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (42.80 mL, 171.20 mmol) を加え、室温で 3 時間 した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル 100 mL を加え、再び濃縮した。得られた無色固体をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒 (1:10 v/v) から再結晶し、(3S)-3-アミノヘプタン酸ベンジルオキシアミド塩酸塩 (4.080 g, 83.0%) を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.84 (3H, m), 1.27 (4H, m), 1.50 (2H, m), 2.25 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.33 (1H, m), 4.74 (2H, s), 7.29-7.33 (5H, m), 7.57-7.58 (2H, m), 7.88-8.02 (4H, m), 8.32-8.40 (1H, m), 11.04 (1H, s).

【0069】

工程5) (3S)-3-アミノヘプタン酸ベンジルオキシアミド塩酸塩 (0.200 g, 0.69 mmol) をジクロロメタン 10 mL に溶解し、トリエチルアミン (0.20 g, 2.07 mmol) を加えて、氷冷下 しながら 2-ナフトイルクロリド (0.157 g, 0.82 mmol) を滴下し、室温で終夜 した。反応液に水 10 mL を加え、ジクロロメタンを減圧留去し、析出物を取して、水と酢酸エチル-ヘキサン混液 (1:2 v/v) で洗浄した後乾燥し、(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸 (1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミド (0.280 g, 99.2%) を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.67 (d, 3H, J = 5.7 Hz), 0.74-0.80 (m, 9H), 1.05-1.20 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 7H), 7.77-7.81 (m, 3H), 8.01 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 11.21 (s, 1H).

【0070】

工程6) (1S)-ナフタレン-2-カルボン酸 (1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミド (0.300 g, 0.74 mmol) をテトラヒドロフラン 10 mL とメタノール 10 mL の混合溶媒に溶解し、10%パラジウム-炭素 (0.01 g) を窒素雰囲気下で慎重に加えた。水素気流下、室温常圧で水素の吸収が止まるまで した。反応終了後、触媒を去し、溶媒を減圧留去して、(1S)-ナフタレン-2-カ

10

20

30

40

50

ルボン酸(1-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミド(化合物1)(0.230g, 98.6%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.82-0.84 (3H, m), 1.27-1.33 (4H, m), 1.45-1.58 (2H, m), 2.71-2.78 (2H, m), 4.31 (1H, m), 7.49-7.61 (3H, m), 7.88-8.07 (4H, m), 8.40 (1H, s), 8.77 (1H, br s), 10.39 (1H, br s).

【0071】

実施例2 (3S)-3-(2-ナフチルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物2) 10

工程1) 実施例1、工程5の2-ナフトイルクロリドの代わりに2-ナフタレンスルホニルクロリドを用い、実施例1、工程5と同様の操作をし、(3S)-3-(2-ナフチルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(74.8%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.54 (3H, J = 6.9 Hz), 0.89-1.17 (6H, m), 1.95 (2H, d, J = 7.5), 3.50 (1H, m), 4.54 (2H, s), 7.29 (5H, m), 7.65-7.81 (4H, m), 8.00-8.16 (3H, m), 8.41 (1H, s), 10.98 (1H, s) 20

【0072】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(2-ナフチルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(2-ナフチルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物2)(96.3%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.54-0.59 (3H, m), 0.93-1.23 (4H, m), 1.93 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.49 (1H, m), 7.61-7.69 (3H, m), 7.79 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.07-8.14 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.67 (1H, br s), 10.88 (1H, br s) 30

【0073】

実施例3 (3S)-3-(3-フェニルウレイド)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物3)

工程1) (3S)-3-アミノヘプタン酸ベンジルオキシアミド塩酸塩(0.200g, 0.69mmol)をジクロロメタン10mLに溶解し、トリエチルアミン(0.209g, 2.07mmol)を加え、冰冷下しながらフェニルイソシアネート(0.098g, 0.82mmol)徐々に加え、室温で2時間した。反応液に水10mLを加え、析出物を取して、水とヘキサンで洗浄、乾燥し、(3S)-3-(3-フェニルウレイド)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを無色結晶として得た。 40

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.54-0.59 (3H, m), 0.93-1.23 (4H, m), 1.93 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.49 (1H, m), 7.61-7.69 (3H, m), 7.79 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.07-8.14 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.67 (1H, br s), 10.88 (1H, br s) 50

【0074】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジル

オキシカルバモイルメチル) ベンチル) アミドの代わりに (3S) - 3 - (3-フェニルウレイド) ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S) - 3 - (3-フェニルウレイド) ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物3)(96.9%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.84(3H, m), 1.25-1.42(6H, m), 2.05-2.20(2H, m), 3.90(1H, m), 6.11(1H, m), 6.85(1H, m), 7.15-7.21(2H, m), 7.34-7.37(2H, m), 8.49(1H, s), 8.75(1H, br s), 10.41(1H, br s).

【0075】

実施例4 (3S) - 3 - (3 - (4 - (トリフルオロメチルフェニル) ウレイド)) ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物4)

工程1) 実施例3、工程1のフェニルイソシアネートの代わりに4 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを用い、実施例3、工程1と同様の操作をし、(3S) - 3 - (3 - (4 - (トリフルオロメチルフェニル) ウレイド)) ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(88.5%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.83(3H, m), 1.24(4H, m), 1.40(2H, m), 2.17(2H, m), 3.94(1H, m), 4.76(2H, s), 6.29(1H, m), 7.85(5H, m), 7.49-7.55(4H, m), 8.93(1H, s), 11.08(1H, s).

【0076】

工程2) 実施例1、工程6の(1S) - ナフタレン-2 - カルボン酸(1 - (ベンジルオキシカルバモイルメチル) ベンチル) アミドの代わりに(3S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチルフェニル) ウレイド)) ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S) - 3 - (3 - (4 - (トリフルオロメチルフェニル) ウレイド)) ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物4)(95.7%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.84(3H, m), 1.25(4H, m), 1.40(2H, m), 2.12-2.16(2H, m), 3.98(1H, m), 6.29(1H, m), 7.51-7.66(4H, m), 8.76(1H, s), 8.96(1H, s), 10.42(1H, s).

【0077】

実施例5 (3S) - 3 - (3 - (1 - ナフタレニル) ウレイド)) ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物5)

工程1) 実施例3、工程1のフェニルイソシアネートの代わりに1 - ナフチルイソシアネートを用い、実施例3、工程1と同様の操作をし、(3S) - 3 - (3 - (1 - ナフタレニル) ウレイド)) ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(99.1%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.84-0.86(3H, m), 1.23-1.45(6H, m), 2.12-2.27(2H, m), 4.00(1H, m), 4.78(2H, s), 6.61(1H, m), 7.31-7.53(9H, m), 7.85-8.11(3H, m), 8.54(1H, s), 11.04(1H, s).

【0078】

工程2) 実施例1、工程6の(1S) - ナフタレン-2 - カルボン酸(1 - (ベンジルオキシカルバモイルメチル) ベンチル) アミドの代わりに(3S) - 3 - (3 - (1 - ナフタレニル) ウレイド)) ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同

10

20

30

40

50

様の操作をし、(3S)-3-(3-(1-ナフタレンイル)ウレイド)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物5)(98.7%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.84-0.88 (3H, m), 1.26-1.45 (4H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 2.08-2.26 (2H, m), 3.97 (1H, m), 6.47-6.67 (2H, m), 6.85-6.97 (1H, m), 7.36-7.61 (3H, m), 7.85-8.11 (2H, m), 8.72-8.75 (1H, m), 10.38-10.42 (1H, m).

【0079】

実施例6 (3S)-3-(3-ベンゾイルウレイド)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物6) 10

工程1) 実施例3、工程1のフェニルイソシアネートの代わりにベンゾイルイソシアネートを用い、実施例3、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(3-ベンゾイルウレイド)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(97.4%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.84 (3H, m), 1.26 (4H, m), 1.46-1.48 (2H, m), 2.21 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.09 (1H, m), 4.76 (2H, s), 7.32-7.35 (5H, m), 7.43-7.60 (8H, m), 7.93-7.96 (2H, m), 8.76 (1H, m), 10.64 (1H, s), 11.07 (1H, s).

【0080】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-1-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(3-ベンゾイルウレイド)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(3-ベンゾイルウレイド)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物6)(96.9%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.85 (3H, m), 1.27 (4H, m), 1.48 (2H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 4.10 (1H, m), 7.46-7.62 (3H, m), 7.93-7.95 (2H, m), 8.78 (1H, m), 10.58 (1H, m).

【0081】

実施例7 (3S)-3-(3-ベンセンスルホニルレイド)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物7)

工程1) 実施例3、工程1のフェニルイソシアネートの代わりにベンセンスルホニルイソシアネートを用い、実施例3、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(3-ベンセンスルホニルレイド)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(49.6%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.71-0.76 (3H, m), 1.01-1.27 (6H, m), 2.06 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.74 (1H, m), 4.72 (2H, s), 6.56 (1H, m), 7.33-7.35 (5H, m), 7.54-7.65 (3H, m), 7.86-7.88 (2H, m), 10.56 (1H, s), 11.01 (1H, s).

【0082】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-1-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(3-ベンセンスルホニルレイド)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(3-ベンセンスルホニルレイド)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物7)(97.3%)を無色結晶として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 84 (3H, d, J = 7. 2 Hz), 1. 00-1. 55 (4H, m), 1. 28-1. 88 (2H, m), 2. 04-2. 07 (2H, m), 3. 74 (1H, m), 6. 57 (1H, m), 7. 53-7. 66 (8H, m), 7. 85-7. 88 (2H, m), 8. 77 (1H, s), 10. 41 (1H, s), 10. 57 (1H, br s).

【0083】

実施例8 (3S)-3-(3-(4-クロロベンセンスルホニル)ウレイド)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物8)

工程1) 実施例3、工程1のフェニルイソシアネートの代わりに4-クロロベンセンスルホニルイソシアネートを用い、実施例3、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(3-(4-クロロベンセンスルホニル)ウレイド)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(64.8%)を無色固体として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 71-0. 76 (3H, m), 1. 00-1. 27 (6H, m), 2. 06-2. 07 (2H, m), 3. 75 (1H, m), 4. 71 (2H, s), 6. 58 (1H, m), 7. 35 (5H, m), 7. 63-7. 65 (2H, m), 7. 86-7. 89 (2H, m), 10. 66 (1H, s), 11. 01 (1H, s).

【0084】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-オフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(3-(4-クロロベンセンスルホニル)ウレイド)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(3-(4-クロロベンセンスルホニル)ウレイド)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物8)(99.0%)を無色結晶として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 74 (3H, d, J = 7. 2 Hz), 1. 01-1. 38 (6H, m), 2. 04-2. 06 (2H, m), 3. 74 (1H, m), 6. 66 (1H, m), 7. 55-7. 68 (4H, m), 7. 86-7. 89 (2H, m), 10. 12 (1H, br s), 10. 42 (1H, s), 10. 61 (1H, s).

【0085】

実施例9 (1S, 3S)-3-(3-(3-メチル-1-((2-オフタレニル)カルバモイル)ブチル)ウレイド)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物9)

工程1) トリホスケン(0. 075g, 0. 25mmol)をジクロロメタン2mLに溶解し、(3S)-3-アミノヘプタン酸ベンジルオキシアミド塩酸塩(0. 200g, 0. 69mmol)とジイソプロピルエチルアミン(0. 196g, 1. 51mmol)のジクロロメタン溶液4mLを30分かけて室温で滴下した。室温で5分 した後、ジイソプロピルエチルアミド(0. 202g, 0. 69mmol)とジイソプロピルエチルアミン(0. 196g, 1. 51mmol)のジクロロメタン溶液2mLを加えた。室温で1時間 した後、反応液にジクロロメタン100mLを加え、有機層を飽和炭酸化水素ナトリウム水溶液、10%硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧留去して得られた無色固体を酢酸エチル2mLで再結晶して、(1S, 3S)-3-(3-(3-メチル-1-((2-オフタレニル)カルバモイル)ブチル)ウレイド)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(0. 156g, 0. 29mmol, 41. 9%)を無色結晶として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 88-0. 91 (9H, m), 1. 28 (4H, m), 1. 48 (2H, m), 1. 67 (1H, m), 2. 50 (1H, m), 2. 78 (1H, m), 8.

10

20

30

40

50

22 - 3. 53 (3H, m), 4. 85 (1H, m), 4. 89 (2H, s), 6. 38 (1H, m), 7. 84 - 7. 45 (7H, m), 7. 60 (1H, m), 7. 70 - 7. 85 (3H, m), 8. 27 (1H, s), 10. 23 (1H, s).

【0086】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-*α*フタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミドの代わりに(1S, 3S)-3-(3-(3-メチル-1-((2-*α*フタレニル)カルバモイル)ブチル)ウレイド)ヘアタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1S, 3S)-3-(3-(3-メチル-1-((2-*α*フタレニル)カルバモイル)ブチル)ウレイド)ヘアタン酸ヒドロキシアミド(化合物9)(98.1%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 84 - 0. 91 (9H, m), 1. 23 - 1. 25 (4H, m), 1. 49 (4H, m), 1. 68 (2H, m), 2. 42 (1H, dd, J = 16. 5, 8. 4 Hz), 2. 69 (1H, dd, J = 16. 5, 4. 8 Hz), 2. 78 (1H, m), 4. 36 (1H, m), 6. 44 (1H, m), 7. 34 - 7. 48 (2H, m), 7. 61 (1H, m), 7. 77 - 7. 85 (3H, m), 8. 28 (1H, s), 10. 24 (1H, s).

【0087】

実施例10 (1S, 2S)-1-(1-(1-ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチルカルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル(化合物10)

工程1) 実施例9、工程1のL-ロイシン-2-ナフチルアミド塩酸塩の代わりにL-アラニンメチルエステル塩酸塩を用い、実施例9、工程1と同様の操作をし、(1S, 2S)-1-(1-(1-ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチルカルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル(70.7%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 84 (3H, m), 1. 23 - 1. 42 (8H, m), 1. 68 - 1. 93 (3H, m), 2. 11 (1H, m), 2. 71 - 2. 77 (1H, m), 3. 40 - 3. 48 (2H, m), 3. 58 (3H, s), 4. 24 (1H, m), 4. 90 (2H, s), 7. 35 - 7. 45 (5H, m), 7. 97 (1H, s).

【0088】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-*α*フタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミドの代わりに(1S, 2S)-1-(1-(1-ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチルカルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1S, 2S)-1-(1-(1-ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチルカルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル(化合物10)(97.7%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 84 (3H, m), 1. 24 - 1. 45 (6H, m), 1. 68 - 1. 93 (3H, m), 2. 10 - 2. 16 (1H, m), 2. 39 - 2. 44 (1H, m), 2. 66 - 2. 78 (1H, m), 3. 36 - 3. 46 (3H, m), 3. 57 (3H, s), 4. 24 (1H, m), 7. 79 (1H, s), 9. 61 (1H, s).

【0089】

実施例11 (1S, 2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸2-((4-アミノフェニル)アミド)1-(((1-ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミド)(化合物11)

工程1) 実施例9、工程1のL-ロイシン-2-ナフチルアミド塩酸塩の代わりにL-

10

20

30

40

50

アロリン4-ニトロアニリドトリフルオロ酢酸塩を用い、実施例9、工程1と同様の操作をし、(1S, 2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-(((1-ペンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミド)2-((4-ニトロフェニル)アミド)(58.8%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.84(3H, m), 1.28-1.45(6H, m), 1.81(2H, m), 1.98(1H, m), 2.18(1H, m), 2.49(1H, m), 2.74(1H, m), 3.47(2H, m), 3.58(2H, m), 4.85(1H, m), 4.90(2H, s), 7.83-7.48(5H, m), 7.80-7.83(2H, m), 7.96(1H, s), 8.18-8.21(2H, m), 10.47(1H, s).

【0090】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ペンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミドの代わりに(1S, 2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-(((1-ペンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミド)2-((4-ニトロフェニル)アミド)を用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1S, 2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸2-((4-アミノフェニル)アミド)1-(((1-ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミド)(化合物11)(98.0%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.85(3H, m), 1.24-1.45(8H, m), 1.74-1.88(2H, m), 2.20(1H, m), 2.42(1H, dd, J = 16.5, 8.7Hz), 2.70(1H, dd, J = 16.5, 4.5Hz), 3.38(1H, m), 3.47(1H, m), 4.35(1H, m), 4.79(1H, m), 6.43-6.46(2H, m), 7.19-7.22(2H, m), 7.78(1H, s), 8.28(2H, s), 9.32(1H, s).

【0091】

実施例12 (1S, 2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-(((1-ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミド)2-((2-ナフタレニル)アミド)(化合物12)

工程1) 実施例9、工程1のL-ロイシン-2-ナフチルアミド塩酸塩の代わりにL-アロリン-2-ナフチルアミド塩酸塩を用い、実施例9、工程1と同様の操作をし、(1S, 2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-(((1-ペンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミド)2-((2-ナフタレニル)アミド)(58.2%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.84(3H, m), 1.28-1.47(8H, m), 1.83-1.98(2H, m), 2.25(1H, m), 2.47(1H, m), 2.75(1H, m), 3.89(1H, m), 3.58(1H, m), 4.46(1H, m), 4.90(2H, s), 7.36-7.45(9H, m), 7.59(1H, m), 7.70(1H, m), 7.80(1H, m), 7.97(1H, m), 8.29(1H, m), 10.00(1H, m).

【0092】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ペンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミドの代わりに(1S, 2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-(((1-ペンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミド)2-((2-ナフタレニル)アミド)を用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1S, 2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-(((1-ヒドロキシカルバ

モイルメチル) ベンチル) アミド) 2 - ((2 - ナフタレン - 2 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (95.6%) を無色結晶として得た。

¹ H - NMR スペクトル (300 MHz, DMSO - d₆) δ : 0. 82 - 0. 86 (3H, m), 1. 24 - 1. 45 (8H, m), 1. 83 - 1. 99 (8H, m), 2. 26 (1H, m), 2. 42 (1H, dd, J = 16. 5, 4. 8 Hz), 2. 69 (1H, dd, J = 16. 5, 4. 8 Hz), 3. 31 (1H, m), 3. 59 (1H, m), 4. 47 (1H, m), 7. 28 - 7. 43 (2H, m), 7. 59 (1H, m), 7. 68 (1H, m), 7. 78 (3H, m), 8. 27 (1H, m), 8. 28 (1H, s), 9. 62 (1H, m), 10. 00 (1H, s).

【0093】

実施例 13 (18. 28) - 1 - (ナフタレン - 2 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 - (ヒドロキシカルバモイルメチル) ベンチル) アミド (化合物 18)

工程 1) Boc - レーフロリン (0. 268g, 1. 24 mmol) をジクロロメタン 1.50 mL に溶解し、氷冷下、(38) - 8 - アミノヘプタン酸ベンジルオキシアミド塩酸塩 (0. 300g, 1. 04 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0. 140g, 1. 04 mmol) および N - メチルモルホリン (0. 315g, 3. 12 mmol) を加えて し、最後に 1 - エチル - 8 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0. 264g, 1. 35 mmol) を加えて、室温で終夜 した。反応終了後、反応液にジクロロメタン 50 mL と水 50 mL を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10% クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。無機物を去した後、溶媒を減圧留去して無色固体を得た。これをアセトンから再結晶して得られた無色結晶を酢酸エチル 10 mL に溶解し、氷冷下 4 N の塩酸 - 酢酸エチル溶液 (2. 62g, 10. 50 mmol) を加えた。室温で 3 時間 した後、溶媒を減圧留去し、残に酢酸エチル 100 mL を加え、再び溶媒を減圧留去して得られた無色固体をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒 (1 : 10 v/v) から再結晶して、(18. 28) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 - (ベンジルオキシカルバモイルメチル) ベンチル) アミド塩酸塩 (0. 400g, 97. 4%) を無色結晶として得た。

¹ H - NMR スペクトル (300 MHz, DMSO - d₆) δ : 0. 81 - 0. 84 (3H, m), 1. 22 - 1. 38 (6H, m), 1. 83 (2H, m), 2. 09 - 2. 26 (2H, m), 3. 14 - 3. 82 (4H, m), 4. 08 (2H, m), 4. 74 (2H, s), 7. 36 - 7. 39 (5H, m), 8. 45 (1H, m), 9. 64 (1H, m), 11. 09 (1H, s).

【0094】

工程 2) (18. 28) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 - (ベンジルオキシカルバモイルメチル) ベンチル) アミド塩酸塩をジクロロメタン 10 mL に溶解し、トリエチルアミン (0. 209g, 2. 07 mmol) を加えて、氷冷下 しながら 2 - ナフトイルクロリド (0. 075g, 0. 39 mmol) を滴下し、室温で 5 時間 した。反応液に水 10 mL とジクロロメタン 50 mL を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。無機物を去した後、溶媒を減圧留去して得られた無色固体を酢酸エチルから再結晶して、(18. 28) - 1 - (ナフタレン - 2 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 - (ベンジルオキシカルバモイルメチル) ベンチル) アミド (0. 118g, 69. 4%) を無色結晶として得た。

¹ H - NMR スペクトル (300 MHz, DMSO - d₆) δ : 0. 58 - 0. 68 (8H, m), 0. 82 - 0. 98 (4H, m), 1. 21 - 1. 43 (4H, m), 1. 85 (2H, m), 2. 12 (2H, m), 3. 61 (2H, m).

10

20

30

40

50

H, m), 4.71-4.75 (2H, m), 7.84 (5H, m),
 7.51-7.64 (3H, m), 7.77-8.12 (5H, m), 10
 9.1-10.98 (1H, m).

【0095】

工程3) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミドの代わりに(1S, 2S)-1-(ナフタレン-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1S, 2S)-1-(ナフタレン-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(1-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミド(化合物13)(99.2%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.62-0.70 (3H, m), 0.82-0.92 (4H, m), 1.23-1.39 (4H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.62 (2H, m), 7.55-7.64 (3H, m), 7.88-7.95 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.73 (1H, m), 10.86 (1H, m).

【0096】

実施例14 (1S, 2S)-1-(4-アミノベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸(1-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミド(化合物14)

工程1) 実施例13、工程2の2-ナフトイルクロリドの代わりに2-ニトロベンゾイルクロリドを用い、実施例13、工程2と同様の操作をし、(1S, 2S)-1-(4-ニトロベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミド(88.7%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.71-0.81 (3H, m), 1.02-1.37 (4H, m), 1.84-1.96 (4H, m), 2.09 (2H, m), 3.25 (1H, m), 3.57 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.01 (1H, m), 4.19 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.71-4.74 (2H, m), 7.35 (5H, m), 7.58-7.79 (2H, m), 8.19-8.29 (2H, m), 10.92-10.98 (1H, m).

【0097】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミドの代わりに(1S, 2S)-1-(4-ニトロベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1S, 2S)-1-(4-アミノベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸(1-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミド(化合物14)(97.8%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.82 (3H, m), 1.12-1.88 (6H, m), 1.80 (2H, m), 2.06 (2H, m), 3.52 (2H, m), 8.96 (1H, m), 4.81 (1H, m), 5.48 (2H, m), 6.48-6.50 (2H, m), 7.24 (2H, br s), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.71 (1H, s), 10.36 (1H, s).

【0098】

実施例15 (1S, 1S)-1-(ナフタレン-2-カルボン酸)(1-(1-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチル)カルバモイル)-3-メチルブチル)アミド(化合物15)

工程1) 実施例13、工程1のBoc-L-プロリンの代わりにN-Boc-L-ロイシン-Osuを用い、実施例13、工程1と同様の操作をし、(2S, 3S)-3-(2

10

20

30

40

50

-アミノ-4-メチルペントノイルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド塩酸塩(5
6.5%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.80-0.93 (9H, m), 1.17-1.72 (9H, m), 2.18 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.70 (1H, m), 4.07 (1H, m), 4.77 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30-7.45 (5H, m), 8.23 (3H, m), 8.44 (1H, m), 11.16 (1H, s).

【0099】

工程2) 実施例13、工程2の(18.28)-ビロリジン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミド塩酸塩の代わりに(28.38)-8-(2-アミノ-4-メチルペントノイルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド塩酸塩を用い、実施例13、工程2と同様の操作をし、(18.18)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)カルバモイル)-8-メチルブチル)アミド(69.4%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.80 (3H, m), 0.91 (6H, t, J = 6.9 Hz), 1.10-1.80 (9H, m), 2.11 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.05 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.75 (2H, s), 7.36 (5H, m), 7.80 (2H, m), 7.82 (1H, m), 7.95-7.09 (4H, m), 8.58 (1H, s), 8.59 (1H, m), 11.00 (1H, s).

【0100】

工程3) 実施例1、工程6の(18)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(18.18)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)カルバモイル)-8-メチルブチル)アミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(18.18)-1-(ナフタレン-2-カルボン酸)(1-(1-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチル)カルバモイル)-8-メチルブチル)アミド(化合物15)(9.8%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.80-0.95 (9H, m), 1.05-1.80 (9H, m), 2.10 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.49 (1H, m), 7.59 (5H, m), 7.65-7.85 (1H, m), 7.87-8.20 (4H, m), 8.40-8.62 (1H, m), 8.70 (1H, br), 10.86 (1H, br).

【0101】

実施例16 (18.18)-4-アミノ-N-(1-(1-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチル)カルバモイル)-8-メチルブチル)ベンズアミド(化合物16)

工程1) 実施例13、工程1のBOC-L-フロリンの代わりにN-BOC-L-ロイシン-Osuを用いて実施例13、工程1と同様に操作をし、さらに実施例13、工程2の2-ナフトイルクロリドの代わりに2-ニトロベンゾイルクロリドを用い、実施例13、工程2と同様の操作をし、(18.18)-N-(1-(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)カルバモイル)-8-メチルブチル)-4-ニトロベンズアミド(42.0%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.81 (8H, m), 0.88 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.22 (2H, m), 1.38 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.66 (8H, m), 2.10 (2H, m), 4.04 (1H, m), 4.46 (1H, m), 4.74 (2H, s), 7.37 (5H, m), 7.84 (5H, m).

10

20

30

40

50

2 H. m). 8. 12 (2 H. m). 8. 81 (2 H. m). 8. 81 (1 H. m). 10. 99 (1 H. s).

【0102】

工程2) 実施例1、工程6の(18)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(18, 18)-N-(1-(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)カルバモイル)-8-メチルブチル)-4-ニトロベンズアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(18, 18)-4-アミノ-N-(1-(1-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチル)カルバモイル)-8-メチルブチル)ベンズアミド(化合物16)(97. 9%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 75-0. 95 (9 H. m). 1. 10-1. 70 (9 H. m). 2. 10 (2 H. m). 4. 01 (1 H. m). 4. 40 (1 H. m). 6. 54 (2 H. d, J = 8. 7 Hz). 7. 62 (2 H. m). 7. 68 (2 H. m). 7. 86 (2 H. m). 8. 72 (1 H. s). 10. 86 (1 H. s)

【0103】

実施例17 (38)-8-(1-ナフチルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物17)

工程1) (38)-8-アミノヘプタン酸ベンジルオキシアミド塩酸塩(0. 200 g, 0. 69 mmol)をジクロロメタン10mLに溶解し、トリエチルアミン(0. 209 g, 2. 07 mmol)を加えて、氷冷下しながら1-ナフタレンスルホニルクロリド(0. 187 g, 0. 82 mmol)を加え、室温で終夜した。反応液に水10mLを加え、ジクロロメタンを減圧留去し、(38)-8-(1-ナフチルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(91. 1%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 38 (3 H, 七, J = 6. 9 Hz). 0. 57-0. 88 (4 H. m). 1. 08 (2 H. m). 2. 00 (2 H. m). 4. 67 (2 H. s). 7. 34 (5 H. m). 7. 62-7. 78 (3 H. m). 7. 95 (1 H. m). 8. 08 (1 H. m). 8. 18-8. 24 (2 H. m). 8. 66-8. 67 (2 H. m). 10. 96 (1 H. s).

【0104】

工程2) 実施例1、工程6の(18)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(38)-8-(1-ナフチルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(38)-8-(1-ナフチルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物17)(88. 0%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 38 (3 H. 七, J = 6. 9 Hz). 0. 50-0. 92 (4 H. m). 1. 02-1. 85 (2 H. m). 1. 96 (2 H. m). 3. 39 (1 H. m). 7. 62-7. 75 (3 H. m). 7. 94 (1 H. m). 8. 09 (1 H. m). 8. 16-8. 24 (2 H. m). 8. 65-8. 68 (2 H. m). 10. 34 (1 H. s).

【0105】

実施例18 (38)-8-(フェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物18)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりにフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(38)-8-(フェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(80. 7%)を無色ガラス状物質として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 69 (3H, t, J = 6. 9 Hz), 0. 82-1. 22 (6H, m), 1. 97 (2H, d, J = 7. 2 Hz), 4. 72 (2H, s), 7. 36 (5H, s), 7. 54-7. 78 (4H, m), 7. 80 (2H, m), 10. 99 (1H, s).

【0106】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(フェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(フェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物18) (97. 5%)を無色ガラス状物質として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 70 (3H, t, J = 7. 1 Hz), 0. 85-1. 34 (6H, m), 1. 98 (2H, m), 3. 45 (1H, m), 7. 54-7. 70 (4H, m), 7. 71-7. 88 (2H, m), 8. 74 (1H, br s), 10. 41 (1H, s).

【0107】

実施例19 (3S)-3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物19)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりにキノリン-8-イルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(キノリン-8-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(75. 0%)を無色ガラス状物質として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 49 (3H, t, J = 6. 8 Hz), 0. 72-1. 00 (4H, m), 1. 05-1. 28 (2H, m), 1. 82-2. 02 (2H, m), 3. 61 (1H, m), 4. 65 (2H, s), 7. 38 (6H, m), 7. 74 (2H, m), 8. 31 (2H, m), 8. 55 (1H, m), 9. 08 (1H, m), 10. 89 (1H, s).

【0108】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(キノリン-8-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物19) (39. 5%)を無色ガラス状物質として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 71 (3H, t, J = 6. 8 Hz), 0. 82-1. 07 (4H, m), 1. 07-1. 34 (2H, m), 1. 80 (2H, m), 2. 02 (2H, m), 2. 72 (2H, m), 3. 32 (3H, m), 5. 90 (1H, s), 6. 45 (1H, m), 7. 08 (1H, m), 7. 38 (1H, m), 7. 49 (1H, m), 8. 72 (1H, s), 10. 38 (1H, s).

【0109】

実施例20 (3S)-3-(4-アミノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物20)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに4-ニトロフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(4-ニトロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(80. 7%)を無色固体として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.71 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.92-1.18 (4H, m), 1.18-1.87 (2H, m), 2.00 (2H, m), 3.54 (1H, m), 4.68 (2H, s), 7.34 (6H, m), 8.04 (2H, m), 8.41 (2H, m), 10.96 (1H, s).

【0110】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-オナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(4-ニトロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(4-アミノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物20) (82.8%)を無色固体として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.75 (3H, t, J = 6.8 Hz), 0.90-1.30 (6H, m), 1.92 (2H, m), 3.54 (1H, m), 5.88 (2H, s), 6.59 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2H, m), 8.71 (1H, s), 10.85 (1H, s).

【0111】

実施例21 (1'S)-2-(1'-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸メチル(化合物21)

工程1) 実施例17、工程1の1-オナフタレンスルホニルクロリドの代わりに2-(クロロスルホニル)安息香酸メチルを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(1'S)-2-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸メチル (88.0%)を無色ガラス状物質として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.68 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.92-1.18 (4H, m), 1.26 (2H, m), 2.05 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.73 (2H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (5H, s), 7.65 (1H, m), 7.77-7.75 (2H, m), 7.93 (1H, m), 10.98 (1H, s).

【0112】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-オナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(1'S)-2-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸メチルを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1'S)-2-(1'-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸メチル(化合物21) (99.0%)を無色ガラス状物質として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.69 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.92-1.20 (4H, m), 1.27 (2H, m), 2.03 (2H, m), 3.60 (1H, s), 3.86 (3H, s), 7.35 (1H, m), 7.62-7.78 (8H, m), 7.90-7.96 (1H, m), 8.76 (1H, s), 10.41 (1H, s).

【0113】

実施例22 (3S)-3-(2-アセトアミド-4-メチル-チアソール-5-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物22)

工程1) 実施例17、工程1の1-オナフタレンスルホニルクロリドの代わりに2-アセトアミド-4-メチル-5-チアソールスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(2-アセトアミド-4-メチル-チアソール-5-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド (67.9%)を無色泡状物質

として得た。

¹H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.75 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.00-1.38 (6H, m), 2.03 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.51 (1H, m), 4.73 (2H, s), 7.36 (5H, s), 7.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.00 (1H, s), 12.47 (1H, s).

【0114】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(2-アセトアミド-4-メチルチアソール-5-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(2-アセトアミド-4-メチルチアソール-5-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベヒドロキシアミド(化合物22) (51.8%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.75 (3H, t, J = 6.6 Hz), 0.98-1.38 (6H, m), 2.01 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.16 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.51 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.74 (1H, s), 10.40 (1H, s), 12.46 (1H, br s).

【0115】

実施例23 (3S)-3-(2-アミノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物23)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに2-ニトロフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(2-ニトロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(81.8%)を微黄色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.69 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.94-1.20 (4H, m), 1.30 (1H, m), 2.09 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.63 (1H, m), 4.70 (2H, s), 7.36 (6H, m), 7.85 (2H, m), 7.99 (3H, m), 11.01 (1H, s).

【0116】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(2-ニトロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(2-アミノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物23)を定量的に無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.71 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.00 (4H, m), 1.19 (2H, m), 2.00 (2H, m), 3.45 (1H, m), 5.87 (2H, s), 6.60 (1H, m), 6.79 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.50 (2H, m), 8.73 (1H, s), 10.37 (1H, br s).

【0117】

実施例24 (3S)-3-(3-アミノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物24)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに3-ニトロフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(3-ニトロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(81.50)

8 %) を微黄色ガラス状物質として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.70 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.92-1.18 (4H, m), 1.18-1.36 (2H, m), 2.00 (2H, m), 3.52 (1H, m), 4.67 (2H, s), 7.85 (6H, m), 8.21 (2H, m), 8.46 (1H, m), 8.53 (1H, m), 10.97 (1H, br s).

【0118】

工程2) 実施例1、工程6の(18)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(3-ニトロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(3-アミノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物24)を定量的に無色ガラス状物質として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.74 (3H, t, J = 6.8 Hz), 0.90-1.40 (6H, m), 1.95 (2H, m), 3.52 (1H, m), 5.54 (2H, br s), 6.72 (1H, m), 6.88 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.87 (1H, m), 8.78 (1H, s), 10.88 (1H, s).

【0119】

実施例25 (3S)-3-(4-シアノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物25)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに4-シアノフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(4-シアノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(83.5 %)を微黄色ガラス状物質として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.71 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.88-1.15 (4H, m), 1.25 (2H, m), 1.99 (2H, m), 3.51 (1H, m), 4.70 (2H, s), 7.36 (5H, s), 7.96 (8H, m), 8.08 (2H, m), 10.98 (1H, s).

【0120】

工程2) 実施例1、工程6の(18)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(4-シアノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(4-シアノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物25) (87.0 %)を無色固体として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.71 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.90-1.34 (6H, m), 1.92 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.48 (1H, m), 7.38 (2H, m), 7.52 (1H, br s), 7.68 (2H, m), 8.75 (1H, br s), 10.30 (1H, br s).

【0121】

実施例26 (3S)-3-(ベンジルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物26)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりにベンジルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(ベンジルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(74.0 %)を無色固体として得た。

¹ H-NMRスペクトル (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.85 (3H, m, 50

1. 14 - 1. 46 (6H, m), 2. 11 (1H, m), 2. 23
(1H, m), 3. 62 (1H, m), 4. 25 (1H, d, J =
13. 5 Hz), 4. 32 (1H, d, J = 13. 8 Hz), 4.
80 (2H, s), 7. 05 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 7.
31 - 7. 45 (10H, m), 11. 08 (1H, s).

【0122】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(ベンジルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(4-ベンジルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物26)(95.1%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 85 (3H, m), 1. 14 - 1. 46 (6H, m), 2. 10 (1H, m), 2. 21
(1H, m), 3. 65 (1H, m), 4. 24 (1H, d, J =
13. 5 Hz), 4. 81 (1H, d, J = 13. 5 Hz), 7.
04 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 36 (5H, m), 8.
80 (1H, s), 10. 48 (1H, s).

【0123】

実施例27 (3S)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物27)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに4-フルオロフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(68.4%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 71 (3H, t, J = 6. 9 Hz), 0. 92 - 1. 12 (4H, m), 1. 12 - 1.
32 (2H, m), 1. 98 (2H, d, J = 6. 6 Hz), 3.
45 (1H, m), 4. 72 (2H, s), 7. 28 - 7. 47 (7H
m), 7. 69 (1H, br s), 7. 85 (2H, m), 10.
98 (1H, br s).

【0124】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物27)を定量的に微褐色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 72 (3H, t, J = 6. 9 Hz), 0. 87 - 1. 40 (6H, m), 1. 95 (2H, m), 3. 45 (1H, m), 7. 48 (2H, m), 7. 68
(1H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 85 (2H, m), 8. 73 (1H, s), 10. 88 (1H, s).

【0125】

実施例28 (1'S)-3-(1'-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸(化合物28)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに3-(クロロスルホニル)安息香酸を用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(1'S)-3-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸(72.2%)を微黄色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 67 (3H, t, J = 6. 9 Hz), 0. 80 - 1. 34 (6H, m), 1. 99 (1H, s).

10

20

30

40

50

2 H. d. J = 6. 8 Hz). 8. 45 (1H, m), 4. 70 (2H, s), 7. 85 (5H, s), 7. 73 (1H, m), 7. 82 (1H, m), 8. 02 (1H, m), 8. 14-8. 17 (1H, m), 8. 34 (1H, m), 10. 98 (1H, s).

【0126】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミドの代わりに(1'S)-8-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチルスルファモイル)安息香酸を用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1'S)-8-(1'-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチルスルファモイル)安息香酸(化合物28)(88. 8%)を微褐色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 67 (3H, t, J = 6. 9 Hz), 0. 80-1. 38 (6H, m), 1. 96 (2H, m), 3. 46 (1H, m), 7. 78 (1H, m), 7. 81 (1H, m), 8. 03 (1H, m), 8. 16 (1H, m), 8. 35 (1H, s), 8. 75 (1H, br s), 10. 87 (1H, br s), 13. 30 (1H, br s).

【0127】

実施例29 (1'S)-4-(1'-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチルスルファモイル)安息香酸(化合物29)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに4-(クロロスルホニル)安息香酸を用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(1'S)-4-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチルスルファモイル)安息香酸(62. 0%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 68 (3H, t, J = 6. 9 Hz), 0. 88-1. 12 (4H, m), 1. 12-1. 82 (2H, m), 1. 96 (2H, m), 3. 35 (1H, m), 4. 70 (2H, s), 7. 35 (5H, s), 7. 82 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 90 (2H, m), 8. 11 (2H, m), 10. 97 (1H, s).

【0128】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミドの代わりに(1'S)-4-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチルスルファモイル)安息香酸を用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1'S)-4-(1'-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチルスルファモイル)安息香酸(化合物29)(78. 7%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 69 (3H, t, J = 5. 7 Hz), 1. 05 (4H, m), 1. 24 (2H, m), 1. 95 (2H, m), 3. 46 (1H, m), 7. 82 (1H, d, J = 7. 5 Hz), 7. 90 (2H, m), 8. 11 (2H, m), 8. 74 (1H, br s), 10. 39 (1H, s).

【0129】

実施例30 (3S)-3-(ビフェニル-4-スルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物30)

工程1) 実施例1、工程5の2-ナフトイルクロリドの代わりにビフェニル-4-スルホニルクロリドを用い、実施例1、工程5と同様の操作をし、(3S)-3-(ビフェニル-4-スルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(56. 8%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 68 (3H, t, 10

J = 6.9 Hz), 0.90-1.18 (4H, m), 1.18-1.34 (2H, m), 2.02 (2H, m), 3.52 (1H, m), 4.72 (2H, s), 7.34 (5H, s), 7.40-7.53 (3H, m), 7.66-7.74 (2H, m), 7.88 (5H, s), 10.99 (1H, s).

【0130】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(ピフェニル-4-スルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(ピフェニル-4-スルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物30)(89.8%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.68 (3H, t, J = 6.0 Hz), 0.90-1.15 (4H, m), 1.15-1.39 (2H, m), 2.01 (2H, m), 3.45 (1H, m), 7.44-7.54 (3H, m), 7.62-7.80 (2H, m), 7.88 (5H, s), 8.74 (1H, br s), 10.41 (1H, br s).

【0131】

実施例31 (3S)-3-(3-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物31)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに3-フルオロフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(3-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(87.7%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.71 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.88-1.11 (4H, m), 1.11-1.38 (2H, m), 1.98 (2H, m), 3.49 (1H, m), 4.72 (2H, s), 7.36 (5H, s), 7.43-7.60 (2H, m), 7.60-7.71 (2H, m), 7.79 (1H, m), 10.99 (br s, H).

【0132】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(3-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(3-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物31)(91.9%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.71 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.88-1.38 (6H, m), 1.96 (2H, m), 3.48 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.78 (1H, m), 8.73 (1H, s), 10.39 (1H, s).

【0133】

実施例32 (3S)-3-(2-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物32)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに2-フルオロフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(2-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(87.8%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.70 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.87-1.29 (6H, m), 2.05 (5H, m).

2 H. m). 3.48 (1 H. m). 4.72 (2 H. s). 7.18
(1 H. d. J = 7.5 Hz). 7.47-7.57 (6 H. m).
7.68 (1 H. m). 7.81 (1 H. m). 7.95 (1 H. m)
). 11.00 (1 H. br s).

【0134】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(2-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(2-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物32)(98.2%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.70 (3 H. t. J = 7.1 Hz). 0.89-1.38 (6 H. m). 2.08 (2 H. m). 3.45 (1 H. m). 7.28-7.55 (2 H. m). 7.69 (1 H. m). 7.81 (1 H. m). 7.93-7.96 (1 H. m). 10.89 (1 H. s).

【0135】

実施例33 (1'S)-2-(1'-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチルスルファモイル)安息香酸(化合物33)

工程1) 実施例21、工程1で得られた(1'S)-2-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチルスルファモイル)安息香酸メチル(0.59, 1.1mmol)をメタノール50mLに溶解し、冰冷下、水7mLと1N-水酸化ナトリウム水溶液3.5mLを加え10分間 した後、室温で7時間 した。反応液を1N-塩酸でpH7とし、減圧濃縮後さらに1N-塩酸でpH2とした。この液を酢酸エチル20mLで5回抽出し、合わせた有機層を饱和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。無機物を去した後、溶媒を減圧留去して、(1'S)-2-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチルスルファモイル)安息香酸(0.364g, 75.4%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.67 (3 H. t. J = 7.1 Hz). 0.91-1.18 (4 H. m). 1.27 (2 H. m). 2.05 (2 H. m). 3.60 (1 H. m). 4.72 (2 H. s). 7.01 (1 H. m). 7.36 (5 H. s). 7.71-7.71 (3 H. m). 7.93 (1 H. m). 10.98 (1 H. s). 13.58 (1 H. br s).

【0136】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミドの代わりに(1'S)-2-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチルスルファモイル)安息香酸を用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1'S)-2-(1'-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチルスルファモイル)安息香酸(化合物33)(89.1%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.68 (3 H. t. J = 6.0 Hz). 0.92-1.18 (4 H. m). 1.28 (2 H. m). 2.04 (2 H. m). 3.60 (1 H. m). 7.03-7.05 (1 H. m). 7.71 (3 H. m). 7.93 (1 H. m). 8.76 (1 H. br s). 10.40 (1 H. s). 13.50 (1 H. br s).

【0137】

実施例34 (3S)-3-(5-クロロナフタレン-2-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物34)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに5-クロ 50

ロナフタレン-2-イルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、得られた残¹を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、(38)-3-(5-クロロナフタレン-2-イルスルホニルアミノ)ヘアタン酸ベンジルオキシアミド(84.5%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.57 (3H, t, J = 6.8 Hz), 0.88-1.12 (4H, m), 1.22 (2H, m), 1.97 (2H, m), 3.56 (1H, m), 7.33 (5H, m), 7.66 (1H, m), 7.87 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.87 (1H, m), 8.54 (1H, m), 10.96 (1H, s).

【0138】

工程2) 実施例1、工程6の(18)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペニチル)アミドの代わりに(38)-3-(5-クロロナフタレン-2-イルスルホニルアミノ)ヘアタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(38)-3-(5-クロロナフタレン-2-イルスルホニルアミノ)ヘアタン酸ヒドロキシアミド(化合物34)(96.8%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.57 (3H, t, J = 6.8 Hz), 0.82-1.38 (6H, m), 1.95 (2H, m), 3.52 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.8 (1H, m), 8.54 (1H, m), 10.87 (1H, s).

【0139】

実施例35 (38)-3-(8-フルオロ-4-モルホリノフェニルスルホニルアミノ)ヘアタン酸ヒドロキシアミド(化合物35)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに3,4-ジフルオロフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をして得られた残¹を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、(38)-3-(3,4-ジフルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘアタン酸ベンジルオキシアミド(97.6%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.78 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.88-1.38 (6H, m), 2.00 (2H, m), 3.52 (1H, m), 4.71 (2H, s), 7.36 (5H, m), 7.68 (1H, m), 7.80 (2H, m), 7.81 (1H, m), 10.98 (1H, br s).

工程2) (38)-3-(3,4-ジフルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘアタン酸ベンジルオキシアミド(0.400g, 0.93mmol)をピリジン5mLに溶解し、モルホリン(0.810g, 9.80mmol)を加えて、80°Cで4日間⁴⁰した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル100mLと水50mLを加え分液した。有機層を分取し、水(50mL×2)および飽和食塩水(50mL)で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、(3-フルオロ-4-モルホリノフェニルスルホニルアミノ)ヘアタン酸ベンジルオキシアミド(51.8%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.72 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.90-1.34 (6H, m), 1.99 (2H, m), 3.09 (4H, m), 3.43 (1H, m), 3.73 (4H, m), 4.71 (2H, s), 7.16 (1H, m), 7.36 (5H, s), 7.43-7.58 (2H, m), 10.98 (1H, br s).

【0140】

10

20

30

40

50

工程 3) 実施例 1、工程 6 の (1S) - ナフタレン - 2 - カルボン酸 (1 - (ベンジルオキシカルバモイルメチル) ベンチル) アミドの代わりに (3S) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニルスルホニルアミノ) ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例 1、工程 6 と同様の操作をし、(3S) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニルスルホニルアミノ) ヘプタン酸ヒドロキシアミド (化合物 35) (66.0%) を無色ガラス状物質として得た。

¹ H - NMR スペクトル (300 MHz, DMSO - *d*₆) δ: 0.72 (3H, 7 J = 7.1 Hz), 0.88 - 1.35 (6H, m), 1.97 (2H, m), 3.11 (4H, m), 3.75 (4H, m), 4.10 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.43 - 7.57 (2H, m), 8.78 (1H, s), 10.89 (1H, s). 10

【0141】

試験例 1

試験管内における大腸菌由来 Ni - PDF 酶素阻害活性の測定を Lazennec らの方法 (Lazennec, C. and Meinnel, T. Anal. Biochem., 244, 1997, 180 - 182.) に準じて行った。なお、Ni - PDF の単離精製は、Chen らの方法 (Chen, Dawn Z.; Patel, Dinesh V.; Hackbart, Corinne J.; Wang, Wen; Dreyer, Geoffrey; Young, Dennis C.; Margolis, Peter S.; Wu, Charlotte; Ni, Zi-Jie; Trias, Joaquim; White, Richard J.; Yuan, Zhenyu, Biochemistry, 39, 2000, 1256 - 62.) に準じて行った。すなわち、50 mM の N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラシン - N' - 2 - エタンスルホン酸 (HEPES, pH 7.2)、10 mM の 塩化ナトリウム、0.2 mM / mL の牛血清アルブミン (BSA) の緩衝溶液 (90 μL) にジメチルスルホキシドに溶解した被試験薬 (10 μL) と Ni - PDF (0.021 U / mM, 10 μL) を入れ室温で 10 分間インキュベーションした。そこに、0.021 U / mM の ホルメートデヒドロケナーゼ (FDH)、1 mM の 酸化型ペータニコテンアミドアデニンジヌクレオチド (β - NAD⁺) 0.6 mM、0.1 mM ホルミルメチオニンアラニンセリン (fMAs) の混合溶液 (90 μL) を加え 20 分間反応させた後、340 nm における吸光度減少の値 (A) を測定した。被試験薬を含まない反応液と Ni - PDF を含まない反応液をそれぞれ同時に同じ条件下で測定した吸光度減少の値 (B, C) を下記の式にあてはめ、種々の濃度における被試験薬の阻害率 (%) を算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = \{1 - (A - C) / (B - C)\} \times 100$$

A : Ni - PDF および被試験薬を含む反応液の 340 nm における吸光度減少の値

B : 被試験薬を含まない反応液の 340 nm における吸光度減少の値

C : Ni - PDF を含まない反応液の 340 nm における吸光度減少の値

さらに、反応液中の被試験薬の濃度との関係を対数グラフにプロットし、50% 阻害に必要な量 (I₅₀) を求めた。

【0142】

試験結果 1

その結果を表 6 に示す。

【0143】

【表 6】

10

20

30

40

被試験薬 (化合物番号)	I C ₅₀ (μM)
1	4. 656
2	0. 408
5	2. 170
9	3. 660
13	0. 845
14	0. 931
15	0. 0958
16	0. 845
17	0. 127
18	0. 365
19	0. 138
20	0. 141
21	0. 162
30	0. 080

10

20

上記の表6中以外の本発明化合物についても、同等のP D F 酵素阻害活性が認められた。

【0144】

試験例2

抗菌活性の測定を、日本化学療法学会の微量液体希釈による最小発育阻止濃度(M I C)測定法(微量液体希釈法)(Chemotherapy 1990. 38 (1). P. 103-105)に準じて行った。即ち、U字型ウエルのマイクロプレートに、CaイオンとMgイオンを添加したミューラーヒントン培地を1ウエルあたり100μL分注し、各被試験薬をそれぞれ256、128、64、32、16、8、4、および2μg/mLとなるように添加し、希釈した。これに最終接種菌量が約10⁴ CFU/ウエルとなるように被検菌液を接種し、約35℃で18~24時間培養後、観察を行った。なお、被試験薬の溶解にはジメチルスルホキシドを使用した。

【0145】

試験結果2

その結果を表7に示す。

【0146】

【表7】

被試験薬 (化合物番号)	M I C (μg/mL)	
	<i>S. aureus</i> ^a	<i>E. coli</i> ^b
2	64	8
19	256	64
25	>256	64
27	>256	64
30	64	256
34	64	32

40

a: スタヒロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*) (ATCC 25923)

b: エシェリキア・コリ (*Escherichia coli*) (ATCC 25922)

50

上記の表7中以外の本発明化合物についても、同等の抗菌活性が認められた。

【0147】

製剤例1 錠剤

化合物2	100m ^g
乳糖	80m ^g
デンプン	17m ^g
ステアリン酸マグネシウム	3m ^g

以上の成分を1錠分の材料として均一に混合し、常法により錠剤を成形する。必要に応じて糖衣を付してもよい。

【0148】

製剤例2 軟膏剤

化合物30	1g
精製ラノリン	5g
サラシミツロウ	5g
白色ワセリン	全量 100g

以上の成分を常法により混和して軟膏剤とする。

【0149】

製剤例3 点眼剤

化合物19	50m ^g
ホウ酸	700m ^g
ホウ砂	適量
塩化ナトリウム	500m ^g
ヒドロキシメチルセルロース	0.5g
エデト酸ナトリウム	0.05m ^g
塩化ベンザルコニウム	0.005m ^g
滅菌精製水	全量 100mL

以上の成分を常法により混和して点眼剤とする。

【0150】

製剤例4 カプセル剤

化合物34	75m ^g
マンニトール	75m ^g
デンプン	17m ^g
ステアリン酸カルシウム	8m ^g

以上の成分を1カプセル剤分の材料として均一に混合し、常法により粒状とし、硬カプセルに充填する。

【0151】

【発明の効果】

本発明の一般式(I)で表される化合物およびその塩は、優れたPDF阻害作用および抗菌作用を有しているため、PDF阻害剤および抗菌剤として用いることができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A61K 31/401
 A61K 31/426
 A61K 31/47
 A61K 31/5375
 A61P 31/04
 A61P 43/00
 C07C 259/10
 C07C 275/16
 C07C 275/28
 C07C 275/30
 C07C 275/54
 C07C 311/13
 C07C 311/19
 C07C 311/58
 C07D 207/16
 C07D 215/06
 C07D 277/46
 C07D 295/08
 // C07B 53/00
 C07M 7:00

F I

A61K 31/401
 A61K 31/426
 A61K 31/47
 A61K 31/5375
 A61P 31/04
 A61P 43/00 111
 C07C 259/10
 C07C 275/16
 C07C 275/28
 C07C 275/30
 C07C 275/54
 C07C 311/13
 C07C 311/19
 C07C 311/58
 C07D 207/16
 C07D 215/06
 C07D 277/46
 C07D 295/08
 C07B 53/00
 C07M 7:00

テーマコード(参考)
4H006

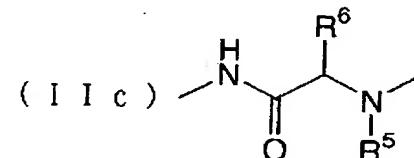
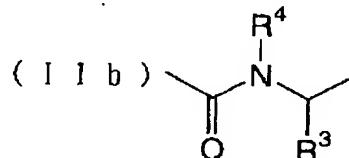
F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC28 BC73 BC82 GA12 MA01 MA04
 MA23 MA35 MA37 MA41 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59 MA66
 NA14 ZB35 ZC20
 4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 HA28 HA29 JA13 MA01 MA04 MA43
 MA55 MA57 MA61 MA72 MA75 MA76 MA78 MA79 MA86 NA14
 ZB35 ZC20
 4H006 AA01 AA03 AB20 AB29 AC81

【要約の続き】

式(IIb)

式(IIc)

式(IId)



(IId)

(式(IIb)中、nは0または1の整数を示し、式(IIc)中、R³とR⁴は水素またはC4~6のアルキル基、または連結してC3~7のアルキレン基を示す。)または(式(IId)中、R⁵とR⁶は水素またはC1~5のアルキル基、または連結してC3~7のアルキレン基を示す。)で表される基を示す。]で表される化合物またはその塩を含有するペフチドデホルミラーゼ阻害剤および抗菌剤。]

【選択図】なし